

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

418

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

BRILLARD Renée, née EUSTACHE.

Née le 22 Mai 1919, à Torcé-en-Vallée (Sarthe).

30 MAI 1945

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

L'ANEMIE DES MYXŒDEMA TEUX

Président: M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1945

30M11342

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

BRILLARD Renée, née EUSTACHE.

Née le 22 Mai 1919, à Torcé-en-Vallée (Sarthe).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

**L'ANEMIE
DES MYXŒDEMA TEUX**

Président: M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1945

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray,
Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer,
Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon,
Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau,
Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN BAUDOUIN

ASSESEUR LEON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	ABRAMI.
Cliniques médicales	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNE (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.		DE GENNES.
	N...		HAGUENAU.
Anatomie	DELARUE.	Médecine	LELONG.
pathologique .	Mlle GAUTHIER-	générale . . .	LENEGRE.
	VILLARS.		MARCHAL.
Bactériologie . .	BONNET.		MOLLARET.
Chimie médicale .	N...		MOUQUIN.
	AMELINE.	Médecine légale .	SOULIE.
	FEVRE.		DESOILLE.
	FUNCK-		DIGONNET.
	BRENTANO.	Obstétrique . . .	LACOMME.
Chirurgie	MENEGAUX.		SUREAU.
générale . . .	PATEL.		N...
	SICARD.	Ophtalmologie . .	RENARD.
	N...	Oto-rhino-	
	N...	laryngologie . .	HALPHEN.
	N...	Parasitologie . . .	LAVIER
Histologie	BULLIARD.	Parasitologie	
Hydrologie	N...	coloniale	N...
Hygiène	N...	Pathologie	
	BARIETY.	expérimentale .	LEMAIRE.
	BERNARD (Et.).	Pharmacologie .	Mlle J. LEVY.
	BOULIN.		N...
Médecine	BROUET.	Physiologie . . .	RICHET.
générale	CACHERA.		N...
	COSTE.	Physiologie	
	DELAY.	médicale	DESGREZ (H.).
	GARCIN.	Thérapeutique .	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT.

MM.		MM.	
Clinique	} GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale	} ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
chirurgicale . .			
Clinique			
obstétricale . .	ECALLE.	Clinique	
		urologique . . .	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

MM.		MM.	
Puériculture . . .	N...	Stomatologie . . .	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX- LEBARD.		

MM.	
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154011_0051

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Avec déférence et ferveur, car
Il m'a laissé l'exemple de sa vie.*

A MA MERE

*En témoignage de tendresse à
elle qui incarne l'infinie ten-
dresse.*

A MON MARI

*Qui fut mon compagnon de
travail avant d'être mon compa-
gnon de route.*

A MA FILLE

*Qui rendit mon bonheur sans
mesure et ma tâche bien diffi-
cile.*

A MES BEAUX-PARENTS

*En témoignage de ma grande
affection.*

A MON FRÈRE, A MA SŒUR

LES TRES CHERS TEMOINS DE MON ENFANCE

A MES BEAUX-FRÈRES, A MES BELLES-SŒURS

A MES NEVEUX ET NIECES

A MA FAMILLE

A MES CONFÉRENCIERS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré ce travail.

En témoignage de notre respectueuse admiration et de notre sincère attachement.

A NOS JUGES

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE.

EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR MERLE D'AUBIGNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIGNES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CACHERA.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ROYER

Interne des Hôpitaux de Paris

Avec notre profonde reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il nous apporta dans ce travail.

HISTORIQUE

C'est en 1881 que pour la première fois fut signalée la présence d'anémie chez les myxœdémateux : CHARCOT étudie dans une clinique sur le myxœdème les signes d'anémie qui peuvent l'accompagner.

HORSLEY recherche ensuite l'action de la thyroïdectomie sur le nombre des hématies.

En 1883 KOCHER fait paraître également des études expérimentales qui ont pour but de préciser l'action de la thyroïde sur les éléments figurés du sang : série rouge et série blanche.

En 1888 un rapport à la « London Medical Society » sur le myxœdème signale une diminution des hématies.

En 1889 HAYEM compare le sang des myxœdémateux au sang infantile et note la présence d'hématies nucléées et de macrocytes. Il signale en outre le caractère hypochrome de l'anémie.

En 1892 PUTNAM recherche les résultats obtenus par ingestion de produits thyroïdiens.

Dans la même année KRAEPELIN étudie le sang des myxœdémateux.

MASOIN DE LOUVAIN dans le *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique* signale la baisse de l'hémoglobine à la suite de thyroïdectomie chez l'animal.

Puis JEULAIN et CAPITAN introduisent la notion d'une chlorose thyroïdienne (1897-1898).

ESSER et TATUM étudient la moëlle osseuse après thyroïdectomie (1907).

La question devient de plus en plus connue.

Les travaux de VAQUEZ et LE BRETON, UNVERRICHT, EMERY, confirment les quelques données qu'on avait jusqu'alors. A partir de cette époque, nombreux sont les ouvrages publiés.

Parmi leurs auteurs, nous citerons : MANSFELD : *la polyglobulie d'altitude et les animaux thyroïdectomisés*. 1913; MACKENZIE : *l'anémie des hypothyroïdiens* 1926; STONE : 1928; KHMARA : 1928.

GREEN et KUNDE qui étudient l'acidité gastrique des lapins après thyroïdectomie (1930).

BESANÇON, JACQUELIN et CAYLA qui rapportent une observation d'anémie hémolytique (1930).

MEANS, LERMAN et CASTLE qui étudient anémie pernicieuse et myxœdème (1931).

MERCKLEN, GOUNNELLE et ISRAEL (1933).

BUCHOLTZ qui observe un myxœdème avec anémie grave après radiothérapie d'un Basedow (1933).

Enfin plus dernièrement :

HOLLBÖLL en 1936, SHARPE en 1937, MANSFELD en 1938, RENZI et LENZI en 1939 ont fait paraître des études dont nous aurons l'occasion de parler au cours de ce travail.

Les ouvrages les plus récents parus en France sont les thèses de NYIRI (1935) et de DURIEUX (1937) et l'article de FIESSINGER et GAULTIER (1941).

ETUDE CLINIQUE DES ANEMIES MYXŒDEMATEUSES

Nous étudierons successivement les signes cliniques et les signes hématologiques de l'anémie myxœdémateuse.

Parmi les signes cliniques nous envisagerons surtout :

- les signes d'anémie proprement dits,
- le syndrome digestif,
- le syndrome nerveux.

Nous analyserons ensuite le sang périphérique et la moëlle osseuse.

Enfin nous verrons comment les signes cliniques et hématologiques se groupent pour constituer des formes cliniques variées.

Signes cliniques :

La pâleur est le signe prédominant, c'est elle qui bien souvent fait demander la numération globulaire. Elle peut être intense, impressionnante parfois — soit pâleur de cire, soit plus fréquemment pâleur spéciale, de couleur jaune citron, bien décrite par SHARPE qui a cherché un rapport entre cette « pâleur jaune » et la bilirubinémie.

Mais il n'en est pas ici comme pour la maladie de BIERMER et l'anémie hémolytique et malgré cette couleur subictérique des téguments, on ne trouve pas de modifications du taux de la bilirubine dans le sang.

L'intensité de la pâleur est variable et ne répond pas obligatoirement au degré de l'érythropénie. Elle intéresse les téguments et les muqueuses.

Cette pâleur s'accompagne d'asthénie, de vertiges, éblouissements, bourdonnements d'oreille.

Il est difficile d'apprécier l'amaigrissement, à cause de l'infiltration des téguments qui est le fait du myxo-œdème. Cependant on a noté chez certains myxoédémateux, à la suite du traitement thyroïdien, une reprise de poids qui semblait paradoxale, accompagnant le retour à la normale du métabolisme basal et la réparation de l'érythropénie.

La fièvre est rare, elle peut exister cependant, l'observation de MERKLEN et GOUNELLE, par exemple, en fait foi.

La pâleur et les signes généraux propres à l'anémie sont notés par tous les auteurs, mais les autres symptômes sont beaucoup plus rarement décrits.

Ceux qui les ont recherchés cependant l'ont fait en série sur leurs malades, ce qui permet d'en tirer quand même des conclusions.

Les souffles anorganiques de la région précordiale sont assez souvent mentionnés. JEULAIN les a décrits dans la chlorose thyroïdienne.

Les signes respiratoires sont habituels et caractérisés par la dyspnée d'effort.

Le syndrome digestif a été étudié par SHARPE.

La glossite est assez fréquente. SHARPE la note trois fois sur huit cas étudiés. Chez deux malades la langue était lisse et pâle, chez le troisième, elle était rouge, sèche et douloureuse.

MEANS décrit chez certains de ses malades un aspect lisse et décapillé de la langue, caractéristique de la glossite de HUNTER. Les signes gastriques ont été étudiés également. On trouve fréquemment une gastrite dyspeptique.

Parmi les moyens d'investigation c'est le tubage qui a été le plus souvent pratiqué.

MEANS et LERMAN notent que 53 % de leurs myxœdémateux présentent une achylie et une anachlorhydropepsie. SHARPE les retrouve dans 45 % des cas. Mais achylie et anachlorhydropepsie ne sont pas l'accompagnement obligatoire de l'anémie. Et on peut, dans le myxœdème, voir d'une part des anémies avec acidité gastrique normale et d'autre part de l'anachlorhydropepsie avec une formule sanguine non modifiée.

Des radiographies ont été faites par SHARPE, mais elles n'ont pas montré d'images anormales.

Nous n'avons pas retrouvé mention, chez les différents auteurs, de gastroscopie. Une gastroscopie a été faite chez une des malades dont nous présentons l'observation, elle a montré un estomac normal.

La description des signes nerveux a surtout été donnée par SHARPE. PITTFEALD et MEANS, LERMAN et CASTLE ont également apporté leur contribution à cette étude.

SHARPE note des paresthésies, l'abolition ou la diminution des réflexes, la perte du sens vibratoire et de la notion des attitudes segmentaires.

Chez une des malades que nous étudions, nous avons trouvé également un syndrome neuro-anémique que nous décrirons ci-dessous.

Les signes digestifs et nerveux ne sont pas forcément l'apanage des anémies hyperchromes. SHARPE les décrit chez huit malades, trois présentaient une anémie hyperchrome, deux une anémie hypochrome et trois une anémie normochrome.

Il serait intéressant de poursuivre cette étude des signes digestifs et nerveux qui sont assez fréquents et méritent une plus grande place que celle qui leur a été accordée par la majorité des auteurs.

En conclusion : les signes cliniques d'anémie sont observés fréquemment au cours du myxoédème, et l'anémie est alors précisée comme nous allons le voir par la formule sanguine.

Signes hématologiques :

La moitié environ des myxoédémateux présente une anémie notable.

STONE la note dans 56 % des cas, SHARPE dans 44 %, MEANS et LERMAN dans 60 %.

La formule sanguine montre une érythropénie. C'est le seul signe qui soit constant, les autres que nous décrirons ci-dessous sont retrouvés inconstamment et les auteurs signalent bien souvent des variations à leur sujet. Cette érythropénie est d'un degré modéré, aux environs de 4 millions habituellement. Parfois elle est plus marquée et descend jusqu'à 3 ou même 2 millions.

Le pourcentage en hémoglobine est essentiellement variable. Le plus souvent une anémie de 3 à 4 millions répond à un taux d'hémoglobine de 50 à 70 %. Mais l'hémoglobine ne varie pas toujours parallèlement au nombre des globules rouges et la valeur globulaire peut être abaissée ou augmentée. On trouve beaucoup plus souvent une anémie normochrome ou hypochrome qu'une anémie hyperchrome.

L'aspect des hématies est banal la plupart du temps. On a signalé parfois de l'anisocytose et de la polychromatophilie. Et la macrocytose est classique — VAQUEZ et LEBRETON, KORCINSKI la décrivent dans leurs travaux. — SHARPE a fait rechercher à l'hématocrite le volume et le diamètre moyen des hématies chez quatre des malades qu'il étudie. Dans trois cas les résultats ont été normaux, chez un seul, on a trouvé une microcytose.

RENZI et LENZI chez deux de leurs malades ont noté de

la macrocytose. Chez deux des malades que nous avons observées nous trouvons également une macrocytose. On a noté aussi de l'ovalocytose, des hématies nucléées (VAQUEZ) et des hématies ponctuées (RENZI et LENZI).

La diminution ou l'augmentation des réticulocytes ont été également signalées.

La résistance globulaire a été peu étudiée. D'après certains elle serait abaissée.

La bilirubinémie a été étudiée par SHARPE qui l'a trouvée normale.

Le médullogramme montre pour RENZI et LENZI une chute de l'érythropoïèse médullaire et une macrocytose.

Les éléments de la série blanche ont été peu étudiés.

Dans ses observations SHARPE note toujours une formule blanche normale.

Certains ont signalé une lymphopénie sanguine et une riche granulopoïèse médullaire.

Pour DURIEUX, il y aurait une leucopénie et une lymphocytose modérée.

Chez les trois malades que nous avons eu l'occasion d'étudier nous avons trouvé chaque fois une leucopénie avec hypogranulocytose nette.

Notons toutefois que nous n'avons pas retrouvé ces signes constamment sur toutes les numérations et qu'ils ont varié au cours de la maladie.

Observation IV :

Globules blancs	3.000
Polynucléaires neutrophiles	56 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Métamyélocytes neutrophiles	1 %
Myélocytes	1 %
Lymphocytes	27 %
Monocytes	12 %

Observation III :

Globules blancs	4.000
Polynucléaires neutrophiles	54 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Lymphocytes	42 %
Monocytes	1 %

Observation I :

Globules blancs	1.500
Polynucléaires neutrophiles	48 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	41 %
Monocytes	8 %

Enfin on rapporte une thrombopénie modérée avec des troubles du temps de saignement dans certains cas.

Formes cliniques des anémies myxœdémateuses :

Les signes cliniques et hématologiques que nous venons d'étudier se groupent pour constituer diverses formes cliniques : il n'existe pas de forme d'anémie particulière au myxœdème.

Nous les classerons, d'après le taux de la valeur globulaire en anémies hypochromes, normochromes et hyperchromes.

Après avoir décrit les caractères propres à chacune d'elles, nous rapporterons des observations correspondant au type étudié.

Les anémies hypochromes sont les plus fréquentes, les plus connues, les plus anciennement étudiées. HAYEM, AUBERTIN, VAQUEZ les décrivent tout particulièrement.

JEULAIN et CAPITAN ont introduit la théorie de la chlorose thyroïdienne.

Plus récemment, MINOT et SHARPE aux Etats-Unis, FIESSINGER et GAULTIER en France les ont observées.

On peut en distinguer deux types :

— Le type habituel caractérisé par une anémie modérée aux alentours de 3 à 4 millions, une valeur globulaire peu abaissée, voisine de l'unité, une macrocytose assez fréquente. Cependant on peut trouver une érythropénie plus marquée et un taux plus bas de la valeur globulaire.

— Le type chlorose thyroïdienne avec anémie très marquée (2 à 3 millions) et abaissement important de la valeur globulaire : 0,40 ou 0,50 (MINOT).

Ces signes hématologiques s'accompagnent le plus souvent d'un syndrome digestif : gastrite dyspeptique, anachlorhydropepsie, achylie.

Nous rapportons ici l'observation d'une anémie hypochrome très intense et une observation de SHARPE un peu résumée.

Observation I

Hôpital Broussais - La Charité — Salle Villemin n° 7

Service du Professeur VILLARET

Madame R... âgée de 59 ans entre dans le service le 15 juillet 1944 pour des œdèmes et de la dyspnée d'effort.

Ces signes sont apparus il y a six mois environ. En même temps, elle éprouve une grande fatigue, perd le goût du travail et reste volontiers immobile. Son caractère change brusquement, elle devient irritable, coléreuse. Accusant une frilosité marquée, elle est restée, cet hiver, de longues heures immobile au coin du feu.

Depuis six semaines, les œdèmes ont augmenté, ainsi que la dyspnée et la malade a dû s'aliter.

La pâleur s'est accentuée, elle présente des vertiges, des éblouissements.

On apprend qu'en 1928 elle a été hospitalisée pour une anémie grave avec des troubles cérébraux. Elle présentait alors des troubles digestifs, une anorexie totale, pas d'œdèmes. Elle a été traitée par le foie de veau et des injections de solucamphre.

L'asthénie qui terrasse la malade, sa pâleur intense, avec décoloration complète des lèvres, des gencives, des ongles, ses antécédents, font faire facilement le diagnostic d'anémie.

Recherchant les autres signes cliniques d'anémie, on trouve au cœur un souffle systolique de la pointe et le long du bord droit du sternum un dédoublement du premier bruit. Le pouls est à 99. La tension artérielle à 13-6.

La malade ne présente pas de troubles digestifs si ce n'est une anorexie complète. On ne note pas de syndrome neuro-anémique, les réflexes sont normaux, la sensibilité également.

L'examen complet de la malade révèle une bouffissure du visage qui est arrondi, en pleine lune. Les sourcils sont peu épais et absents dans le tiers externe. Les cheveux sont fins et secs et tombent en grand nombre. La langue est élargie, blanchâtre et lisse. Les poils de l'aisselle et du pubis sont rares.

Tous ces signes sont nettement en faveur d'une hypothyroïdie. Cependant les doigts ne sont pas infiltrés, la voix est normale, la malade n'est pas obnubilée et répond avec aisance et rapidité aux questions qu'on lui pose.

On note encore un tableau d'anasarque : œdèmes considérables des membres inférieurs, blancs, mous, prenant le godet. Matité des deux bases pulmonaires avec diminution du murmure vésiculaire. Petite lame d'ascite.

Cette malade présente en résumé : une anémie intense, des signes d'hypothyroïdie et un anasarque.

A son entrée on pratique divers examens de laboratoire :

Une numération globulaire qui révèle une anémie grave et une leucopénie avec hypogranulocytose.

Globules rouges : 1.300.000.

Hémoglobine : 25 %. Valeur globulaire : 0,96.

Globules blancs : 1.700.

Polynucléaires neutrophiles : 48 %.

Polynucléaires éosinophiles : 3 %.

Polynucléaires basophiles : 2 %.

Métamyélocytes neutrophiles : 1 %.

Lymphocytes : 41 %.

Monocytes : 5 %.

Anisochromie — anisocytose — poïkilocytose.

Un myélogramme ne montre aucune réaction mégaloblastique.

Polynucléaires neutrophiles : 34,5 %.

Métamyélocytes : 1,5 %.

Myélocytes neutrophiles : 24,5 %.

Lymphocytes : 7 %.

Proérythroblastes : 2 %.

Erythroblastes : 28,5 %.

Mégaloblastes : 0,5 %.

Mitoses : 1,5 %.

Un hématocrite : volume des hématies : 97 μ^3 .

Diamètre : 7,9 μ

montre une augmentation du volume et du diamètre des hématies.

Un tubage révèle une achlorhydropepsie.

Un métabolisme de base se montre diminué de 18 %.

Le B. W. est négatif.

Le fond d'œil est normal.

Un dosage des protides dans le sang :

Protides totaux : 43,24 g.

Sérine : 19,60 g. Globuline : 23,64 g. $s/g = 0,82$.

les montre diminués avec effondrement de la sérine alors qu'habituellement on note dans le myxœdème une élévation des protides. Enfin le cholestérol est diminuée, fait paradoxal pour un myxœdème.

Une radiographie du cœur est faite : le cœur est volumineux, avec hypertrophie du ventricule gauche, l'aorte est légèrement déroulée à bords parallèles.

Enfin quelques jours après on fait à la malade une masse sanguine qui montre une grosse augmentation de volume du plasma.

Plasma : 4 l. 470 — 9,1 % — normal. : 5 %.

Sang : 5 l. 176 — 10,2 % — normal. 9 à 10 %.

Liquides interstitiels : 18 l. 510 — 37,7 % — normal. 14 à 16 %.

L'urée sanguine est à 0,20 g.

et diverses épreuves (constante d'Ambard, élimination de phénol sulfoné phtaléine) montrent une fonction rénale sensiblement normale. On ne peut donc attribuer aux œdèmes une origine rénale.

En résumé nous sommes en présence d'une hypothyroïdienne qui présente une anémie intense de type hypochrome et macrocytaire, avec hypogranulocytose.

Le 27 juillet, on commence un traitement thyroïdien : 0,20 g. le premier jour, puis 0,40 g., 0,60 g., 0,80 g., 1 g., 1 g., et comme le pouls est à 120 : 0,50 g., puis on arrête.

Une numération globulaire faite le 2 août montre :

1.100.000 globules rouges.

Valeur globulaire : 0,68 g.

Globules blancs : 2.000.

L'extract thyroïdien n'a donc eu aucune action, l'anémie s'est au contraire accentuée et le pourcentage en hémoglobine a baissé.

Le poids a passé de 60 kg. 600 le 29 juillet à 60 kg. 100 le 3 août et le volume des urines de 500 cm³ à 1.000 cm³ aux mêmes dates.

Le pouls s'est élevé à 120.

Depuis quelques jours on avait vu apparaître une ulcération

du rebord alvéolaire du maxillaire inférieur, déchaussant les dents, puis creusant la face interne du maxillaire : ulcération atone, grisâtre, creusant rapidement en profondeur, d'odeur fétide. A son tour la face externe du maxillaire est creusée et l'ulcération fistulise à la peau avec production de fausses membranes sphacéliques.

L'extrait thyroïdien n'ayant agi ni sur ce syndrome agranulocytaire ni sur le taux des globules rouges, on suspend le traitement et malgré l'agranulocytose on prescrit du novar, des sulfamides, des lavages de bouche et on commence à partir du 3 août pour lutter contre l'anémie et l'agranulocytose la Ficarmone à raison de 3 ampoules par jour et l'extrait hépatique Choay à raison de 30 g. par jour.

Après 13 jours de traitement on a toujours 1.500.000 globules rouges et 1.400 globules blancs.

La nécrose du maxillaire progresse toujours malgré le traitement, justifiant toutes les inquiétudes. On pratique alors de grands lavages de bouche au sérum chloruré à 20 ‰ et bientôt on note une stabilisation puis un début de réparation. On reprend alors l'extrait thyroïdien tandis que la réparation se poursuit rapidement. Le 28 août, on associe au traitement hépatique qui reste le même : 1 g. d'extrait thyroïdien chaque jour jusqu'au 25 septembre. La formule sanguine montre une légère élévation des globules rouges les 8 septembre : 2.100.000 globules rouges et 1.400 globules blancs. En même temps la diurèse s'élève, : 4 l. 500 le 6 septembre et le poids diminue : 48 kg. le 8 septembre au lieu de 58 kg. 300 le 28 août. Le 16 septembre le poids est à 37 kg. 900 et le taux de globules rouges à 2.280.000. Depuis l'arrivée le taux de globules rouges a donc passé de 1.300.000 à 2.280.000. Mais le chiffre des globules blancs est encore à 1.400 et une semaine plus tard on note encore une hypogranulocytose :

Polynucléaires neutrophiles : 46 %.

Polynucléaires éosinophiles : 4 %.

Lymphocytes : 38 %.

Monocytes : 12 %.

De plus la diurèse diminue et le poids a tendance à augmenter de nouveau. On arrête tout traitement le 26 septembre. Notons que le métabolisme de base qui était à — 18 % à son entrée s'est élevé à 3 % à la suite du traitement thyroïdien. Le 2 octobre il est de nouveau à — 16 % et le 19 octobre à — 20 %.

D'autre part les radios du cœur se sont modifiées suivant que l'on administrait ou non à la malade de l'extrait thyroïdien réalisant un véritable « cœur accordéon ». L'électrocardiogramme subissait également les modifications dans le même sens. Une masse sanguine faite le 18 septembre au moment où la malade présente. Son poids minimum montre une grosse diminution des chiffres :

Plasma : 3 l. 636; 7,4 %.

Sang : 4 l. 673; 9,5 %.

Liquides interstitiels : 12 l. 805; 26,3 %.

En conclusion nous nous trouvons ici en présence d'une hypothyroïdienne présentant d'une part une anémie hypochrome macrocytaire, d'autre part un syndrome d'agranulocytose, association qui n'avait pas encore été signalée à notre connaissance avant cette observation.

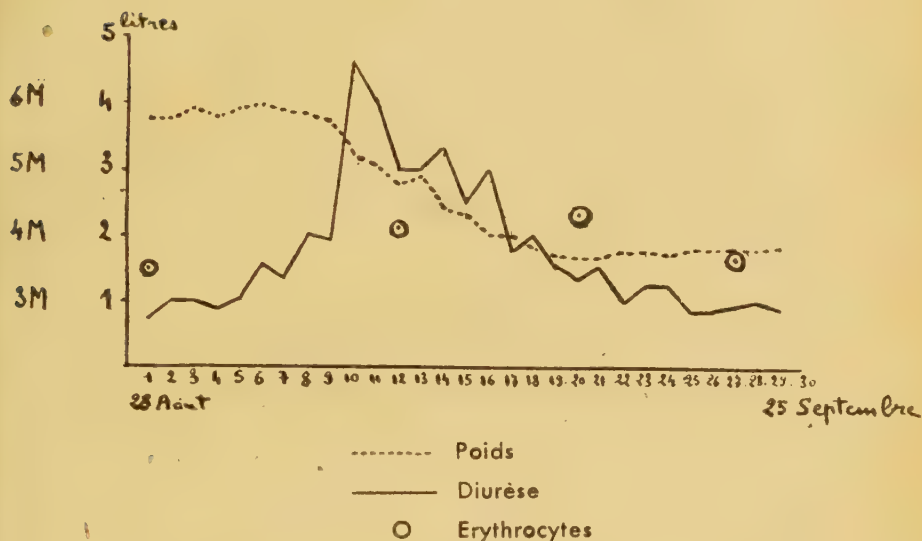
L'extrait thyroïdien seul n'a exercé aucune action sur l'anémie, il en est de même de l'extrait hépatique seul. L'association des deux médicaments a donné une légère amélioration puisqu'on est arrivé à un taux de 2.280.000 alors qu'à l'arrivée on comptait 1.300.000 globules rouges. D'autre part il faut noter que c'est au moment où la malade a présenté son poids minimum de 37 kg. 900 que la formule sanguine s'est montrée la plus riche en globules rouges : 2.280.000. On peut donc penser que la dilution sanguine entre pour une certaine part dans l'étiologie de cette anémie.

Nous voyons que c'est l'association extrait hépatique, extrait thyroïdien qui a donné le meilleur résultat, et on espérait que prolongé ce traitement donnerait des résultats favorables.

Malheureusement une reprise de traitement n'a pas donné d'amélioration nouvelle et après avoir vu augmenter de nouveau ses œdè-

mes et croître son asthénie, la malade est décédée le 13 novembre 1944.

Anatomie pathologique : on a trouvé à la vérification un corps thyroïde atrophié présentant des zones de sclérose.



Ces courbes représentent les variations du poids, de la diurèse et du taux de globules rouges sous l'influence du traitement thyroïdien du 28 août au 25 septembre.

Observation II

(Empruntée à SHARPE et résumée)

Madame M. C., 50 ans entre à l'hôpital le 3 janvier 1934 avec des signes sévères d'hypothyroïdie. Elle a subi il y a 4 ans une thyroïdectomie subtotale pour adénome toxique, à la suite de laquelle elle a maigri de 70 livres. On ne lui fait pas de numération

globulaire à ce premier examen, un métabolisme de base se montre diminué de 31 %. On lui donne 36 cg. par jour d'extrait thyroïdien, en un mois le métabolisme de base redevient normal. On donne alors 18 cg. d'extrait thyroïdien par jour.

Tous les signes de myxœdème disparaissent, mais la glossite, la pâleur, les paresthésies des extrémités persistent. On fait alors une numération :

Globules rouges : 3.550.000.

Hémoglobine : 68 %.

Leucocytes : 6.200 avec une formule différentielle normale.

D'après la viscosité du sang les érythrocytes apparaissent de caractère microcytaire.

On trouve une achlorhydropepsie.

On ajoute à l'extrait thyroïdien, du fer à la dose de 60 cg. trois fois par jour.

Au bout de cinq mois on n'avait pas obtenu de résultat notable.

Globules rouges : 3.880.000.

Hémoglobine : 71 %.

Leucocytes : 7.800.

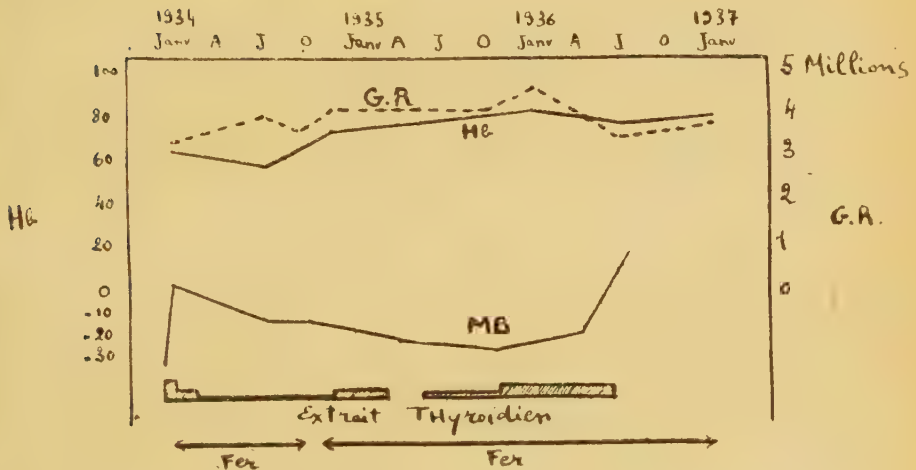
Volume des hématies : 70 μ^3 .

Métabolisme de base : — 12 %.

De façon à faciliter l'absorption du fer on y ajoute du citrate d'ammoniaque à raison de 5,40 g. par jour et de l'acide chlorhydrique, on voit alors disparaître glossite et paresthésies et remonter le nombre des érythrocytes. Dans la suite, du fait d'une mauvaise compréhension, le malade reste pour un certain temps sans prendre d'extrait thyroïdien puis en prend ensuite des doses insuffisantes, d'où chute du métabolisme de base à — 24 % et réapparition de signes cliniques.

Cependant le taux des globules ne varie pas malgré l'absence d'extrait thyroïdien et c'est après un nouveau traitement thyroïdien qu'on voit au contraire une baisse transitoire du nombre des érythrocytes.

Il s'agit chez cette malade d'une anémie post-opératoire qui se présente sous la forme d'une anémie hypochrome et microcytaire. Nous voyons que l'anémie fait également partie des signes du myxœdème post-opératoire et qu'elle a réagi au traitement thyroïdien. Mais encore, a-t-il fallu y associer le fer, le citrate d'ammoniaque et l'acide chlorhydrique. Dans certains cas l'extrait thyroïdien seul ne suffit pas et il faut savoir y associer d'autres thérapeutiques. Nous voyons également que l'extrait thyroïdien peut provoquer au début une diminution du nombre des globules rouges avant d'obtenir la réparation de l'anémie.



Les anémies normochromes sont un peu moins fréquentes. Elles sont voisines des anémies hypochromes. Chez une même malade on peut d'ailleurs voir la valeur globulaire être tantôt au-dessous de l'unité, tantôt égale à l'unité. C'est le cas pour une des malades que nous étudions ci-dessous.

Elles sont le plus souvent modérées. Parfois cependant très intenses.

Les deux cas de SHARPE ainsi que la malade de notre observation n° IV en font foi. MARKENZIE a décrit également deux observations d'anémie normochrome très marquée.

Observation III

Hôpital Broussais - La Charité - Salle Tuffier n° 3
Service du Professeur VILLARET

Madame D... âgée de 35 ans, sans profession entre dans le service le 10 janvier 1944 pour asthénie croissante, accompagnée de pâleur, de bouffissure du visage et de troubles de la voix.

Dans ses antécédents personnels, on note des maladies infectieuses banales dans l'enfance, des adénopathies trachéo-bronchiques à l'âge de la puberté. Elle a un enfant âgé de 4 ans et demi, et a fait il y a deux ans un avortement.

La maladie a débuté lentement il y a deux ans par une pâleur progressive, des éblouissements, des bourdonnements d'oreille, de la dyspnée d'effort, une tendance aux ecchymoses, des troubles digestifs.

La malade se plaint de douleurs post prandiales, tardives, surtout nocturnes, peu intenses, débutant à l'épigastre (sensation de barre), puis irradiant à tout l'abdomen, à type de coliques; parfois quelques douleurs scapulaires droites. Ces phénomènes n'ont aucun rythme précis, surviennent sensiblement toutes les nuits, sont exagérés par l'ingestion des féculents. Ne sont pas modifiés au moment de la menstruation, ne s'accompagnent pas de vomissements, mais d'un état nauséux.

La malade présente souvent des épisodes diarrhéiques n'ayant pas de rythme particulier.

La maladie a donc débuté par des signes d'anémie : pâleur,

asthénie, éblouissements, troubles digestifs, anémie que confirme l'examen clinique. On se trouve en effet en présence d'un syndrome neuro-anémique. La malade a remarqué que de temps à autre elle éprouve des douleurs dans les mollets et elle note depuis quelque temps une diminution de force de ses membres inférieurs.

A l'examen, on constate :

Une diminution de la force segmentaire aux membres inférieurs, prédominant sur les raccourcisseurs ;

Une abolition des réflexes achilléens et médio-plantaires ;

Une douleur à la pression des mollets ;

Une abolition de la sensibilité vibratoire et la perte de la notion des attitudes segmentaires, le réflexe cutané plantaire est normal.

A ces signes d'anémie se joignent des signes de myxœdème. Depuis un certain temps, Madame D... présente une bouffissure du visage, prédominant au niveau des lèvres et des paupières, son poids a augmenté de 5 kg. en un an.

En même temps elle éprouve de la gêne et de la fatigabilité à la parole, sa voix s'est assourdie, est devenue rauque et masculine. Elle a perdu des cheveux en assez grand nombre et quelques poils axillaires.

Elle rebute depuis cette date à tout effort intellectuel ou physique, devient frileuse, apathique, irritable.

Elle accuse des troubles des règles qui deviennent plus rapprochées et plus abondantes et une frigidité complète.

A l'examen c'est une femme à visage bouffi, apathique, inexpressif. Sa peau est pâle, sèche et glabre. Ses cheveux sont peu abondants, secs et cassants. La langue est volumineuse, les lèvres épaisses.

Les mains et les pieds sont élargis, les doigts sont gros et boudinés, les ongles sont cassants. Il existe peu de poils axillaires et pubiens.

L'examen complet révèle des poudons normaux, un cœur régulier avec des bruits un peu sourds ; pas de souffle. Le Pouls est à

60. La Tension artérielle à 11,5-8. On note une douleur à l'inspiration au point vésiculaire.

Le foie et la rate sont normaux.

Divers examens sont pratiqués à son entrée :

— Numération globulaire :

Globules rouges : 2.730.000.

Hémoglobine : 55 %.

Valeur globulaire : 1,0 I.

Globules blancs : 8.000.

Réticulocytes : 1 %

Polynucléaires neutrophiles : 63 %.

Polynucléaires éosinophiles : 4 %.

Polynucléaires basophiles : 1 %.

Polynucléaires lymphocytes : 30 %.

Polynucléaires monocytes : 2 %.

Pas de formes anormales.

— Hématocrite : volume des hématies : 123 μ^3 .

Diamètre : 8,5 μ .

— Temps de saignement : 3'30".

— Temps de coagulation : 6'.

— Myélogramme :

Polynucléaires neutrophiles : 48,5 %.

Polynucléaires éosinophiles : 0,5 %.

Métamyélocytes neutrophiles : 27 %.

Promyélocytes : 1 %.

Myélocytes neutrophiles : 27 %.

Polynucléaires éosinophiles : 0,5 %.

Lymphocytes : 11 %

Monocytes : 1 %.

Cellules souches : 1 %.

Erythroblastes : 6,5 %.

— Dosage du cholestérol dans le sang :

Cholestérol total : 3,50 g. $\%$

libre : 1,35 g.

sterifio : 2,15 g.

E/T = 0,61.

— Dosage des lipides dans le sang : 9,60 $\%$.

— Urée sanguine : 0,35 g.

— Métabolisme de base : diminué de 25 $\%$.

— Temps de sédimentation :

1 h. = 19 mm.

2 h. = 31 mm.

24 h. = 117 mm.

— B. W. : —

— Fond d'œil : pas d'hémorragies rétinienne pas d'œdème papillaire — Myopie — Staphylome postérieur avec zone de sclérose choroïdienne allongée, paramaculaire.

— Gastroscopie : estomac normal.

— Tube gastrique : achlorhydropsie.

— Cardiogramme : gros cœur globuleux animé de très faibles battements.

Très grosse prédominance du ventricule gauche.

Indice total du ventricule gauche : 81.

Indice des cavités droites : 21,6.

Quotient : 3,7.

Aorte de calibre régulier normal.

— Electroencéphalogramme :

4 dérivations : 2 occipitales.

2 prérolandiques.

α très petit : (10 μv alors que la normale est 30 à 60 μv) et très rare.

Pas d'ondes lentes.

Hyperpnée négative.

Aspect semblable sur toutes les dérivations.

Au total les examens de laboratoire montrent qu'il s'agit d'un myxœdème : le métabolisme de base est diminué de 25 % et d'une anémie normochrome macrocytaire, avec augmentation du volume et du diamètre des hématies.

La moëlle osseuse est hypoplastique avec un taux d'érythroblastes abaissés. Il faut noter l'hypercholestérolémie, l'achlorhydropepsie. La gastroscopie montre un estomac normal.

Traitement et évolution : devant les signes d'anémie qui dominent le tableau, on administre à la malade de l'extrait hépatique à raison de 2 ampoules d'Héparmone par jour. Ce traitement est appliqué pendant 14 jours.

On pratique alors un métabolisme de base qui est diminué de 27 %.

Une numération globulaire :

Globules rouges : 2.220.000.

Hémoglobine : 4,5 %.

Globules blancs : 4.000.

Réticulocytes : 3 %.

Polynucléaires neutrophiles : 54 %.

Polynucléaires éosinophiles : 3 %.

Lymphocytes : 42 %.

Monocytes : 1 %.

Loin de se réparer l'anémie s'est accentuée passant de 2.730.000 à 2.220.000. La formule blanche s'est modifiée dans le sens d'une leucopénie avec diminution des granulocytes.

On arrête alors l'Héparmone. Pendant 8 jours aucun traitement n'est donné à la malade, si ce n'est un traitement symptomatique de sa diarrhée qui s'accroît. Le 8 février, une nouvelle numération ne montre pas de changement dans la formule rouge, la formule blanche est cette fois normale.

On commence le 8 février l'extrait thyroïdien à raison de 5 cg. par jour, pendant 3 jours, puis 10 cg. 2 jours, 15 cg. 2 jours.

Le 15 février une numération globulaire ne montre pas d'amélioration notable :

Globules rouges : 2.720.000.

Hémoglobine : 55 %.

Valeur globulaire : 1,02.

Globules blancs : 4.000.

Le 18 février le taux des globules rouges est à 2.710.000, on note 3 % de réticulocytes, un taux d'hématoblastes à 280.000, on fait une résistance globulaire qui se révèle normale.

On augmente progressivement l'extrait thyroïdien : 0,20 g. pendant 2 jours, 0,25 g. 1 jour, 0,30 g. 1 jour, 0,35 g. 1 jour, puis 0,40 3 jours.

Une numération est faite le 21 : 2.540.000 globules rouges.

Le 23 février : 2.840.000 globules rouges, tendance à l'amélioration avec présence de 5 % de réticulocytes.

A ce moment la malade sort de l'hôpital et continue chez elle l'extrait thyroïdien à raison de 40 cg. par jour.

Le 14 mars, une numération montre une réparation nette de l'anémie :

Globules rouges : 3.430.000.

Hémoglobine : 70 %.

Valeur globulaire : 0,96.

Globules blancs : 4.000.

Réticulocytes : 3 %.

Polynucléaires neutrophiles : 72 %.

Polynucléaires basophiles : 3 %.

Lymphocytes : 20 %.

Monocytes : 5 %.

Il subsiste une légère leucopénie sans hypogranulocytose.

La malade continue l'extrait thyroïdien et vient de temps à autre pour une numération :

Le 12 avril :

2.950.000 globules rouges.

5.000 globules blancs.

Le 18 avril :

3.430.000 globules rouges.

5.000 globules blancs.

Le 9 mai :

3.960.000 globules rouges.

4.500 globules blancs.

La malade part alors à la campagne et on la perd de vue.

En même temps qu'on note la réparation de l'anémie on voit disparaître progressivement les signes de myxœdème. L'infiltration des téguments disparaît, son poids passe de 59 kg. avant l'extrait thyroïdien à 54 kg. à sa sortie de l'hôpital.

Le pouls qui était à 60 oscille entre 80 et 90. L'asthénie s'atténue. La malade reprend plaisir à parler, s'intéresse à tout.

Son teint perd sa pâleur si caractéristique. Elle retrouve le faciès et l'habitus d'une personne normale.

On ne revoit la malade qu'en septembre 44.

Elle a continué à prendre chaque jour 5 à 10 cg. d'extrait thyroïdien.

Son état général est très bon.

Son poids a augmenté de 6 kg. depuis mai dernier, mais ce fait n'est pas dû à l'infiltration des téguments qui est absolument inexistante. Elle a repris son activité. La frigidité a disparu.

Elle se plaint seulement de quelques douleurs dans les bras et de sensations de fourmillements. Ses ongles sont souvent cassants et tombent facilement.

Elle signale aussi un peu de glossite en août et quelques troubles digestifs s'accompagnant de diarrhée qui persiste encore. Un métabolisme de base se montre diminué de 25 %.

Une numération est faite le 28 septembre :

Globules rouges : 3.660.000.

Hémoglobine : 75 %.

Valeur globulaire : 0,75.

Globules blancs : 5.000.

Polynucléaires neutrophiles : 79 %.

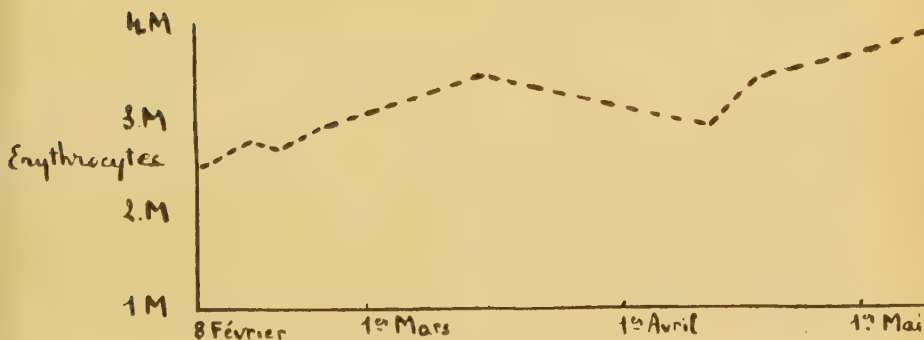
Polynucléaires éosinophiles : 2 %.

Lymphocytes : 18 %.

Monocytes : 1 %.

Au total, il persiste seulement quelques signes très discrets d'anémie et d'hypothyroïdie et la malade a repris une vie et une activité absolument normale.

En conclusion : nous voyons que cette malade présentait une anémie normochrome et macrocytaire qui n'a pas réagi au traitement hépatique et qui a répondu au traitement thyroïdien, après



un certain laps de temps d'ailleurs : le traitement thyroïdien a été commencé le 8 février et ce n'est que le 14 mars qu'on peut signaler une élévation notable des globules rouges.

Cette courbe montre l'élévation du taux des globules rouges sous l'influence du traitement thyroïdien.

Observation IV

Hôpital Broussais - La Charité - Salle Corvisart n° 14

Service du Professeur VILLARET

Mme L..., âgée de 66 ans entre dans le service pour un anasarque. Les œdèmes se sont installés brusquement en une nuit. Ils intéressent surtout la face, les malléoles, les cuisses, sont moins importants aux membres supérieurs et s'accompagnent d'un hydrothorax droit.

En même temps elle présente des signes de néphrite aiguë : oligurie avec cylindres granuleux, nombreuses hématies, 12 g. d'albumine, une urée à 0,55 g., une tension artérielle à 22-12, un bruit de galop endo-apexien.

L'examen révèle en outre une morphologie particulière.

Un faciès bouffi, arrondi, empâté, de grosses lèvres un peu cyaniques, une langue normale présentant quelques fibrillations, des sourcils très clairsemés, inexistants dans le tiers externe; la voix est rauque; la main est épaissie, les doigts courts et boudinés, les poils axillaires et pubiens sont rares. De plus on note la pâleur, l'apathie de cette malade, qui se plaint de frilosité. La radiographie montre un gros cœur développé surtout aux dépens du ventricule gauche. Un métabolisme de base est fait : — 1 %, un dosage du cholestérol le montre un peu plus élevé que normalement :

Cholestérol total : 2,24 g. ‰.

Cholestérol libre : 0,99.

Cholestérol estérifié : 1,25 g.

E/T = 0,55.

Il s'agit donc d'une néphrite sur terrain myxoœdémateux. Nous ne suivrons pas ici l'évolution de cette néphrite.

On met la malade à l'extrait thyroïdien qu'on augmente progressivement de 0,30 g. à 1 g.

Un nouveau métabolisme de base le 5 juin le montre augmenté de 10 %.

La malade quitte le service le 19 juin ayant perdu ses œdèmes en partie mais conservant encore des signes de néphrite.

Elle revient dans le service le 5 juillet parce que sa néphrite continue à évoluer et qu'elle présente une asthénie de plus en plus marquée.

C'est alors que du fait de sa pâleur, de son asthénie, on demande une numération. Il faut noter qu'elle avait cessé l'extrait thyroïdien à sa sortie de l'hôpital.

Formule sanguine :

Globules rouges : 2.360.000.

Hémoglobine : 50 %.

Valeur globulaire : 1,05.

Globules blancs : 5.000.

Cette malade présente une anémie avec légère leucopénie.

On fait un métabolisme de base : — 28 %.

On lui donne de l'extrait thyroïdien à raison de 0,50 g. pendant 6 jours; puis 0,70 g. 2 jours; 0,80 g. 9 jours.

Une nouvelle numération faite le 29-7-44 montre 2.700.000 globules rouges.

On a donc une très légère amélioration de l'anémie. On continue pendant 21 jours 0,80 g. d'extrait thyroïdien. On fait alors un métabolisme de base : — 30 %.

Une numération : 2.530.000 globules rouges.

On n'a donc obtenu de résultat ni sur le métabolisme de base ni sur l'anémie.

On passe à 0,90 g. d'extrait thyroïdien.

Une numération le 5 septembre montre :

Globules rouges : 2.510.000.

Valeur globulaire : 1.

Globules blancs : 3.000.

Polynucléaires neutrophiles : 56 %.

Polynucléaires éosinophiles : 3 %.

Métamyélocytes neutrophiles : 1 %.

Myélocytes : 1 %.

Lymphocytes : 27 %.

Monocytes : 12 %.

Normoblaste : 1.

L'anémie persiste donc et s'accompagne de leucopénie avec hypogranulocytose, fait que nous avons retrouvé plusieurs fois chez les myxœdémateux que nous avons étudiés.

On continue l'extrait thyroïdien. Une deuxième numération est faite le 21-9-44.

Globules rouges : 2.790.000.

Globules blancs : 4.500.

Le taux des globules rouges est un peu moins bas et l'hypogranulocytose est moins évidente.

La malade sort alors de l'hôpital.

L'action de l'extrait thyroïdien sur l'anémie a été ici décevant.

Peut-on vraiment parler chez cette malade d'anémie myxœdémateuse ?

On peut considérer que dans ce cas il faudrait plutôt voir une coexistence d'anémie et de myxœdème chez une même malade.

Observation V

Empruntée à SHARPE et un peu résumée.

Mme L. C., âgée de 30 ans. entre dans le service le 30 mai 1935. Elle présentait un diabète depuis 7 ans.

Depuis un an elle se plaint de fatigue, dyspnée d'effort, son teint est devenu peu à peu d'une pâleur jaune citron, et elle accuse une parésie de ses extrémités.

A l'examen c'est une personne obèse à peau sèche. Sa langue est pâle et lisse.

Les réflexes sont normaux. Il y a perte du sens vibratoire au niveau des genoux.

Une numération globulaire est faite :

Hémoglobine : 65 %.

Erythrocytes : 3.090.000.

Leucocytes : 4.200 avec formule différentielle normale.

Hématocrite : volume des hématies : 93 μ^3 ; moyenne corpusculaire en hémoglobine : 32 micromicrogrammes.

Temps de saignement et de coagulation, résistance globulaire sont normaux.

Il y a une achlorhydropepsie même après histamine.

On fait un diagnostic d'anémie pernicieuse. Mais l'administration d'extrait hépatique pendant trois semaines n'amène aucune réponse sanguine. On donne ensuite 5,40 g. de fer et de citrate d'ammoniaque puis on les associe à de l'extrait de foie per os et par voie parentérale : aucun résultat.

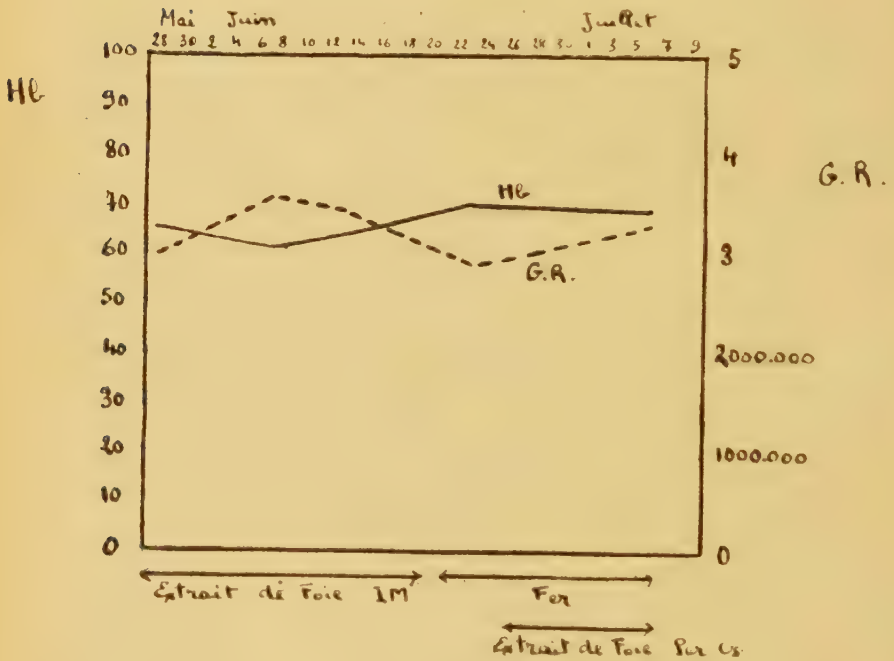
Ce n'est que seize semaines après son admission qu'on pense à la possibilité d'un myxœdème. On fait un métabolisme de base qui se montre diminué de 43 %. Et on donne de l'extrait thyroïdien qui provoque chez la malade une rapide amélioration au point de vue clinique.

Mais pendant les premiers mois du traitement, on note une diminution du nombre des érythrocytes. Ce n'est que progressivement en sept mois de thérapeutique qu'on voit le nombre des érythrocytes remonter jusqu'à la normale et se stabiliser. En même temps les troubles disparaissent complètement et la malade retrouve son état normal.

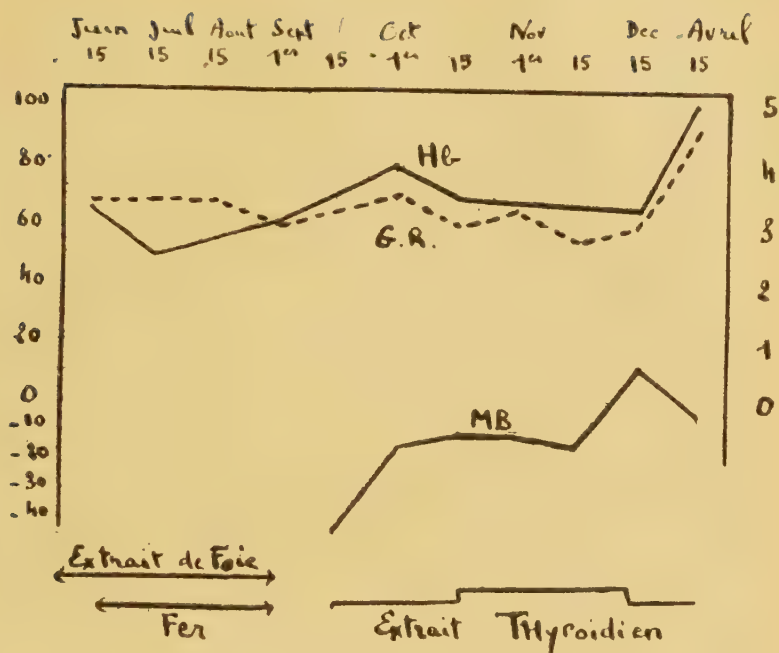
Cette malade présentait une anémie normochrome et microcytaire. Il faut noter qu'elle apparaissait surtout comme une anémique et que le myxœdème ne dominait pas le tableau, ce qui explique la difficulté de diagnostic, avec l'anémie pernicieuse. Ce-

pendant les caractères de l'anémie : normochrome et microcytaire ne répondent pas à ceux d'une anémie de Bierrer.

On doit remarquer également que l'action de l'extrait thyroïdien a été extrêmement lent et qu'au début il a provoqué un effet contraire à celui qu'on attendait.



On peut en tirer une conclusion thérapeutique : c'est qu'il faut penser à rechercher des signes de myxœdème et à faire un métabolisme de base devant une anémie qui ne répond pas aux traitements habituels, et essayer le traitement thyroïdien pendant un laps de temps suffisant.



Observation VI

Empruntée à SHARPE et un peu résumée

M. C. O..., 28 ans, vient consulter pour fatigue et frilosité depuis un an.

L'examen ne révèle rien d'autre qu'une légère pâleur. On fait une numération :

Globules rouges : 4,100,000.

Hémoglobine : 82 %.

Le nombre des leucocytes et la formule blanche sont normaux.

On donne au malade : 2,70 g. de fer et de citrate d'ammoniaque par jour.

L'anémie progresse :

Globules rouges : 3.250.000.

Hémoglobine : 76 %.

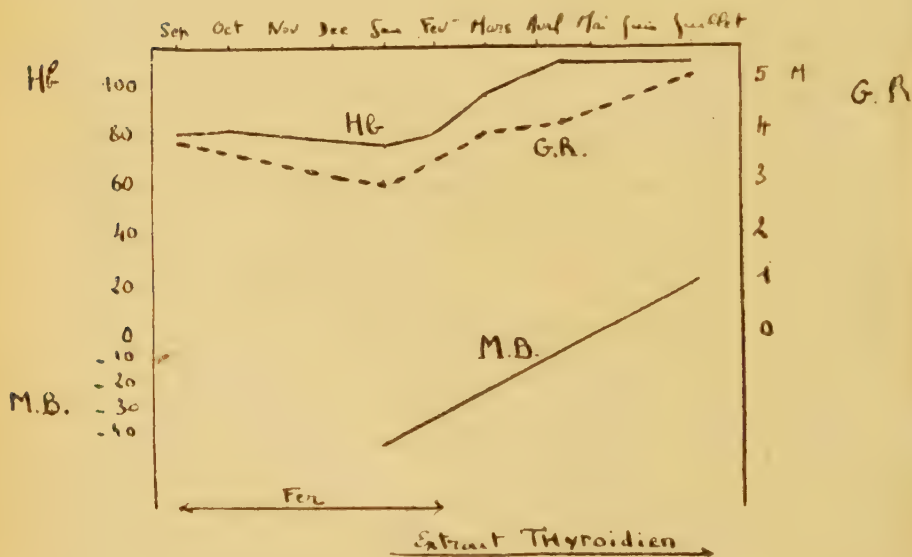
Volume des hématies : 92 μ^3 .

Moyenne corpusculaire en hémoglobine : 41 micromicrogrammes.

On note la présence d'acide chlorhydrique dans le contenu gastrique.

On pense à cette date à la possibilité d'hypothyroïdie. On fait un métabolisme de base : — 37 %.

On arrête la médication antérieure et on donne 12 cg. par jour d'extrait thyroïdien.



On obtient alors parallèlement :

une augmentation du métabolisme de base;

une réparation de l'anémie;

et une amélioration clinique.

Après 6 mois de traitement :

L'hémoglobine est à 100 %.

Les érythrocytes à 5.470.000.

Il s'agissait ici d'une anémie légère plus notable par ses signes cliniques que par ses signes hématologiques. On voit l'échec du traitement par le fer et le citrate d'ammoniaque et le succès du traitement thyroïdien exclusif.

Là encore le diagnostic d'hypothyroïdie n'était pas évident, il fallait y penser. Notons enfin que dans ses observations SHARPE note une formule leucocytaire normale alors que nous trouvons chez les malades que nous avons étudiés une leucopénie avec hypogranulocytose.

Les anémies hyperchromes sont les moins connues. Cependant HOLLBÖLL, GRIFFIN et BOWLER, LISSER et ANDERSON, RENZI et LENZI les ont décrites.

Des Français ont également participé à leur étude. BUREAU et RIALLAND en 1937, FIESSINGER et GAUTIER en 1941.

Dans ces anémies l'étude de la formule sanguine révèle une augmentation de la valeur globulaire et parfois la présence de macrocytes, d'hématies nucléées.

Cliniquement la malade peut présenter de la pâleur, de la bouffissure du visage, un syndrome digestif ou un syndrome nerveux.

On voit que le tableau est très voisin de celui de la maladie de Biermer et c'est bien souvent devant l'échec du traitement hépatique qu'on pense à l'anémie hyperchrome du myxœdème.

Pourtant, avant le traitement d'épreuve, d'autres signes doivent permettre le diagnostic, la formule sanguine ne montre jamais de mégalo blastes.

La ponction sternale révèle une moëlle très pauvre

avec érythropoïèse diminuée, c'est une anémie hypoplas-tique.

Enfin la mesure du métabolisme de base tranchera si quelques doutes persistent. Il est normal ou un peu augmenté au cours de l'anémie pernicieuse.

MEANS, LERMAN et CASTLE ont signalé 5 cas de coexis-tence d'anémie pernicieuse et de myxœdème. Chez deux de ces malades, l'anémie pernicieuse s'est développée pri-mitivement, chez les autres il est difficile de savoir la-quelle des deux affections a précédé l'autre. Dans tous les cas, chaque maladie a répondu à son traitement approprié, le myxœdème au traitement thyroïdien, l'ané-mie pernicieuse au traitement hépatique. Chez tous ces malades les examens pratiqués ont révélé une achlorhy-drie.

On peut penser que achlorhydrie et hypothyroïdie ont eu une influence sur l'anémie. Mais chez deux de ces malades l'anémie pernicieuse antedate le myxœdème et chez un autre l'anémie pernicieuse s'est développée malgré un traitement thyroïdien commencé sept ans au-paravant.

L'anémie pernicieuse jouerait-elle un rôle dans la diminution d'activité de la thyroïde ? .

Le fait qu'en général le métabolisme de base dans l'anémie pernicieuse est normal ou légèrement élevé n'est pas en faveur de cette hypothèse.

Les auteurs tirent une conclusion thérapeutique de leurs observations :

Faire un métabolisme de base dans l'anémie perni-cieuse et s'il est abaissé associer thyroïde et foie,

Ils se résument ainsi en quelques mots :

Le myxœdème peut ressembler à l'anémie pernicieuse.

L'anémie pernicieuse peut ressembler au myxœdème.

Les deux peuvent coexister.

Dans ce cas chaque maladie répond à son traitement approprié.

Au point de vue thérapeutique il faut savoir que quelques malades sont justifiables d'un traitement associé : foie et thyroïde.

Nous rapportons, résumées, deux des observations publiées par MEANS, LERMAN et CASTLE.

Observation VII

M. H. M., G., H., n° 287.552, 53 ans, rempailleur de chaises entre à l'hôpital général du Massachusset le 22 novembre 1927.

Il y a 7 ans il vit se développer progressivement une bouffissure de la face, de l'abdomen et des membres. De plus il présentait une frilosité surtout marquée aux extrémités et une dyspnée d'effort qui lui avait été jusqu'alors inhabituelle.

Son médecin fit le diagnostic de myxœdème et lui donna de la thyroïde.

En quelques semaines tous les signes de myxœdème régressèrent. Il continua l'extrait thyroïdien jusqu'à son entrée à l'hôpital. Mais deux ans auparavant, il remarqua l'apparition d'une pâleur intense de son visage et d'œdèmes considérables au niveau des malléoles. Puis apparut une parésie des extrémités intéressant les doigts qui le gêna beaucoup dans son travail et devint de plus en plus marquée. Enfin il présenta une dyspnée d'effort de plus en plus intense. On ne peut retrouver aucun signe digestif, si ce n'est une glossite passagère.

À l'examen, on note : sa pâleur s'accompagnant d'une teinte jaunâtre. Mais il n'a pas le faciès d'un myxœdémateux. Le cou, la face, les paupières sont pigmentés. Il présente des œdèmes des membres inférieurs. L'examen du système nerveux révèle une diminution des réflexes rotuliens. Les réflexes achilléens sont normaux.

La sensibilité vibratoire est normale, mais le sens des attitudes segmentaires est diminué au niveau des pieds.

Le cœur est légèrement hypertrophié, les bruits sont rapides mais réguliers. On entend dans toute l'aire précordiale un souffle systolique. La tension artérielle est à 12-5.

Le foie déborde le rebord costal. L'état psychique est normal.

Les examens de laboratoire montrent une formule sanguine d'anémie pernicleuse :

Globules rouges : 680.000.

Hémoglobine : 30 %.

Globules blancs : 3.300.

On note une poïkilocytose, une polychromatophylie et la présence de nombreux macrocytes pigmentés.

Le nombre des plaquettes est diminué.

L'examen du contenu gastrique montre une achlorhydrie.

Le B. W. est négatif.

On traite le malade par de l'extrait de foie (Lilly 343). On obtient une réponse rapide et caractéristique.

L'amélioration clinique est marquée.

On n'avait pas administré d'extrait thyroïdien depuis son entrée à l'hôpital.

Avant son départ on fait un métabolisme de base qui se montre à — 42 %. On décide donc d'associer à l'extrait hépatique l'extrait thyroïdien.

On note alors chez le malade une diminution de frilosité, sa barbe pousse plus vite, ses doigts encore un peu malhabiles deviennent aussi agiles qu'avant le début de ses troubles.

La formule sanguine reste sensiblement la même pendant tout le traitement thyroïdien. Il gagne du poids pendant ce traitement, fait qui semble paradoxal mais s'explique par le fait qu'il n'avait pas d'œdèmes au début du traitement et que son appétit s'accrut au fur et à mesure que son état s'améliora.

Revu le 19 novembre 1930, il est en parfait état : les examens montrent :

Un métabolisme de base de — 1 %.

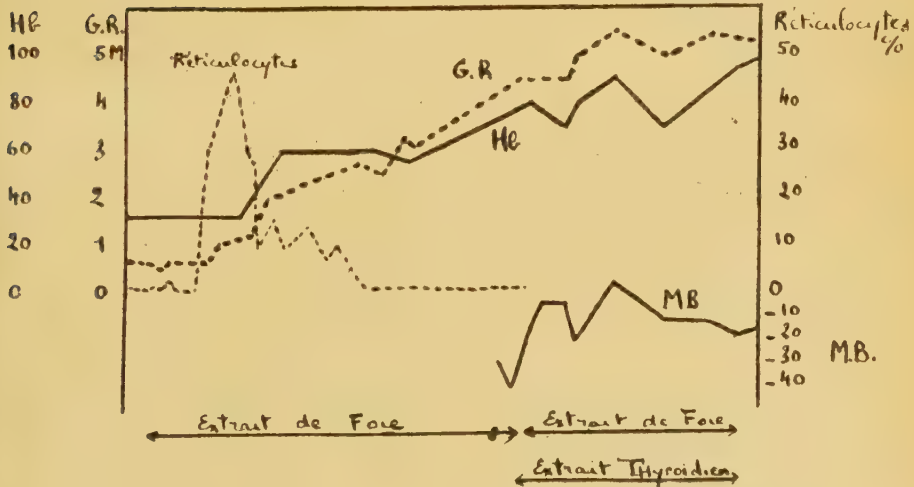
Un pouls à 79.

5.000.000 globules rouges.

Une hémoglobine à 85 %.

Il faut noter dans cette observation qu'on a obtenu la réparation de l'anémie uniquement par l'extrait hépatique et que d'autre part la formule sanguine resta à peu près la même pendant l'administration d'extrait thyroïdien.

De plus il est intéressant de remarquer qu'on voit se développer une anémie perniciieuse chez un homme qui a reçu de l'extrait thyroïdien sept ans auparavant. L'administration de thyroïde n'a donc pas empêché l'anémie de se développer.



Observation VIII

Malade du Docteur Murphy. — Le malade âgé de 57 ans entre à l'hôpital le 15 avril 1926. Depuis 6 ans environ il présente une pâleur jaunâtre et se plaint de frilosité. Il accuse de la faiblesse et de la dyspnée. Trois ans auparavant il a souffert de la langue, à la suite d'abus de tabac.

On se trouve devant un homme fatigué, de teint jaune. Sa langue est rouge, lisse et brillante.

L'examen physique ne révèle rien d'autre que quelques râles aux poumons.

L'examen du liquide gastrique montre une achlorhydrie.

Numération globulaire :

Globules rouges : 1.700.000.

Globules blancs : 3.200.

Hémoglobine : 40 %.

Poikilocytose et anisocytose.

On fait le diagnostic d'anémie pernicieuse et on commence le traitement hépatique.

Le 1^{er} mai 1926 on fait une nouvelle numération :

Globules rouges : 3.000.000.

Hémoglobine : 75 %.

Le malade quitte l'hôpital. Il est admis pour la deuxième fois en 1928.

Dans l'intervalle de temps : il a pris du foie continuellement et le nombre de globules rouges a oscillé entre 3 millions et demi et 4 millions et demi.

Il revient pour de la fatigue, de la dyspnée, de la frilosité.

A l'examen on remarque la couleur jaune de sa peau. Sa voix est rauque, ses paupières sont gonflées. Sa langue élargie semble remplir la bouche.

La peau de ses jambes et de ses bras est sèche. Les poils axil-

lares sont tombés. Il en est de même pour les sourcils et une partie des cheveux.

Le corps thyroïde n'est pas palpable.

Le cœur est lent, non augmenté de volume.

On entend un souffle systolique de la pointe.

A la base du poumon, on note des râles.

Les réflexes sont exagérés.

Formule sanguine :

Globules rouges : 3.900.000.

Hémoglobine : 84 %.

Métabolisme de base : — 27 %.

On donne de la thyroïde en janvier à raison de 54 cg. par jour pendant trois jours. La dose était trop forte. Le pouls passa de 60 à 100. Le malade présenta un œdème aigu du poumon qui fut jugulé par de la morphine, de la digitale, du bromure de sodium.

Le 3 février le métabolisme de base est à $+ 2$ %.

Le 7 février à — 2 %.

On donne au malade 6 cg. de thyroïde par jour et 2 livres de foie par semaine.

Le 1^{er} décembre 1928 il est en bon état.

Globules rouges : 3.200.000.

Hémoglobine : 70 %.

Le 9 octobre il se porte bien :

Globules rouges : 2.500.000.

Hémoglobine : 80 %.

Ce malade a donc présenté successivement une anémie pernicieuse, et un myxœdème deux ans après. L'anémie pernicieuse est la première en date, ce fait est important à noter. Ce n'est donc pas dans ce cas l'hypothyroïdie qui a favorisé l'apparition de l'anémie.

L'anémie pernicieuse a réagi au traitement hépatique et le myxœdème au traitement thyroïdien.

Chez ce malade, comme chez le malade de l'observation n° VII, on voit nettement qu'il ne s'agissait pas d'une anémie myxœdémateuse mais qu'il y avait simple coexistence du myxœdème et de l'anémie pernicieuse.

D'autres auteurs ont noté non pas une véritable coexistence des deux maladies mais une certaine relation entre hypothyroïdie et anémie de Biermer. MENDERHAUSEN a décrit une anémie de Biermer avec atrophie thyroïdienne; BOROS étudie : « les petits signes d'hypothyroïse dans l'anémie de Biermer ». DABLE fait remarquer « l'utilité de l'extrait thyroïdien dans le traitement de la maladie de Biermer ».

Nous rapportons le cas publié par FIESSINGER et GAUTIER d'une véritable anémie myxœdémateuse de caractère hyperchrome.

Observation IX

Madame X... présente en 1934, à la ménopause à l'âge de 45 ans, de l'asthénie avec modifications de la voix qui devient sourde et de l'infiltration des téguments. Ces symptômes s'aggravent progressivement. La fatigue s'accroît, la marche d'abord difficile, en raison de l'asthénie et des douleurs musculaires devient peu à peu impossible et la malade doit se résigner à garder le lit.

Lorsque nous l'examinons le 19 janvier 1939 soit 5 ans après sa ménopause et le début de ses troubles, l'aspect est celui d'une grande myxœdémateuse dont le faciès bouffi et nettement décoloré frappe au premier abord. La fatigue extrême de la malade ne permet pas d'établir le métabolisme basal. L'examen du sang montre une anémie modérée hyperchrome avec neutropénie et éosinophilie.

Hématies : 3.550.000.

Hémoglobine : 90 %.

Leucocytes : 10.000.

Globules blancs : 1,28.

Polynucléaires neutrophiles : 41 %.

Polynucléaires éosinophiles : 5 %.

Lymphocytes : 3 %.

Moyens mononucléaires : 42 %.

Monocytes : 9 %.

Sous l'effet du traitement thyroïdien l'amélioration est rapide, la marche redevient aisée, l'anémie se répare.

Les anémies hémolytiques doivent être également signalées au cours du myxoœdème.

Mais c'est surtout expérimentalement qu'on a trouvé un abaissement de la résistance globulaire.

Cependant BESANÇON, JACQUELIN et CAYLA ont rapporté une belle observation d'anémie hémolytique.

Nous en rapportons ici le résumé publié dans « Le Sang » 1930.

Observation X

Il s'agit d'une femme qui, à l'âge de 36 ans subit en période menstruelle un refroidissement intense. A la suite apparaissent des phénomènes de choc extrêmement marqués : frissons répétés, pâleur, malaise intense, tendance syncopale, puis douleurs abdominales, vomissements bilieux, diarrhée et vingt-quatre heures après œdèmes prédominant à la face et aux jambes, douleurs articulaires, ictère.

En cinq ans trois autres crises se produisent dans les mêmes conditions, avec une symptomatologie identique. Mais c'est dès le

premier épisode qu'apparaissent dans son histoire des signes de myxœdème et d'atteinte ovarienne (aménorrhée de 10 mois) et des troubles de la crase sanguine (épistaxis — ecchymoses).

A chaque épisode nouveau ces signes s'aggravent par poussées en même temps que se dénonce une anémie intense perniciosaforme quant aux chiffres globulaires atteints (800,000 globules rouges à la suite de la dernière crise). L'ictère paroxystique *a frigore* passe ainsi au second plan. Les autres troubles sanguins consistent en allongement du temps de saignement : 18 minutes et du temps de coagulation : 29 à 46 minutes avec irrétractilité du caillot.

Les signes de myxœdème sont tout à fait nets. Malgré le rôle du froid dans la production de ce syndrome, les épreuves hématologiques destinées à le mettre en évidence sont restées négatives. Seul a été noté un abaissement de la résistance globulaire (62-48) entre temps normale, lors d'un léger refroidissement. Le traitement thyroïdien eut un effet remarquable (0,20 g. par jour) amendant non seulement les signes du myxœdème mais rétablissant l'état normal de la crase sanguine et mettant fin à l'évolution de l'anémie en supprimant tout nouveau choc déglobulisant. Ainsi un choc *a frigore* en période menstruelle a été capable de déterminer un ictère hémolytique, une insuffisance thyro-ovarienne et des troubles sanguins de l'ordre de l'hémogéno-hémophilie. Cependant qu'une sensibilisation particulière du froid était acquise (tout nouveau refroidissement entraînant une aggravation de tous les symptômes) l'importance du rôle de la déficience endocrine, thyroïdienne en particulier sur l'évolution de l'anémie et de la dyscrasie sanguine fut démontré par l'action remarquable de l'opothérapie.

La notion d'un terrain de fragilité sanguine et de déséquilibre endocrinien latents explique la possibilité peu banale d'une telle succession de phénomènes.

ETUDE EXPERIMENTALE

Nous montrerons successivement les résultats de la thyroïdectomie chez l'homme et chez l'animal.

Chez ce dernier on étudiera : le sang, la réponse globulaire provoquée par certaines conditions, la moëlle osseuse, la sécrétion gastrique. Puis nous verrons l'action érythropoïétique des produits thyroïdiens chez l'homme et chez l'animal.

Résultats de la thyroïdectomie chez l'homme :

On a pratiqué chez des malades thyroïdectomisés pour diverses raisons thérapeutiques des formules sanguines et on a trouvé dans certains cas un abaissement net du taux des érythrocytes.

KOCHER en 1883 décrit 17 cas d'anémie après thyroïdectomie.

STERN et ALTSCHULE en 1936 étudient 40 malades thyroïdectomisés pour défaillance cardiaque ou angine de poitrine.

Après l'opération on voit diminuer le métabolisme de base et se constituer une anémie de type hyperchromique et macrocytique.

Le métabolisme est diminué de — 20 à — 30 %, la valeur globulaire augmente et atteint en moyenne 1,08, le diamètre et le volume des globules rouges vont en croissant.

On note des signes d'hypofonctionnement de la moëlle : diminution des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Un traitement par l'extrait thyroïdien ramène à la normale le métabolisme de base et amène la réparation de l'anémie.

BUCHOLTZ décrit un myxœdème avec anémie grave résultant de la radiothérapie sur une maladie de Basedow.

Résultats de la thyroïdectomie chez l'animal :

Les animaux ont fourni un vaste champ d'expériences. Leur sang a été étudié par de nombreux auteurs.

SANQUÉRICO en 1884 note la diminution du chiffre des globules rouges.

MASOIN en 1895 la baisse de la valeur globulaire.

CAPS en 1903 la macrocytose.

ESSER en 1907 étudie la formule sanguine du chien et du lapin thyroïdectomisés puis TATUM en 1913.

SCHERMAN en 1928 étudie l'action de la thyroïdectomie et de l'ingestion de produits thyroïdiens sur le sang de certains animaux : 9 chats et 8 lapins.

Après thyroïdectomie il constate la chute de l'hémoglobine et des globules rouges. Dans la période immédiatement post-opératoire il note une brusque augmentation puis une chute du nombre des leucocytes.

De plus il remarque une faible anisocytose s'accompagnant de poïkilocytose et quelques érythroblastes et polychromatophiles.

Les réticulocytes augmentent aussitôt après l'intervention, puis diminuent quelques semaines plus tard.

KHMARA fait des expériences sur des chiens : la thyroïdectomie amène le rajeunissement du sang rouge périphérique ainsi que des leucocytes.

Le nombre des globules rouges et le taux d'hémoglobine diminuent.

On note : anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, basophilie, apparition d'érythrocytes à noyaux, érythroblastes et mégaloblastes.

Dans la série blanche : neutrophilie, élévation de la granulopoïèse, apparition des formes de RIEDER.

KUNDE, GREEN et BURNS ont étudié des lapins éthyroïdés entre la deuxième et la troisième semaine. Ils examinent leur sang chaque semaine et font la comparaison graphique avec le sang d'animaux normaux prélevé également chaque semaine.

Ils constatent alors une anémie progressive. Cinq semaines après la thyroïdectomie, on compte chez les lapins éthyroïdés : 5 millions de globules rouges.

Chez les lapins normaux de même âge : 6 millions.

Après 11 semaines :

Chez les lapins éthyroïdés : 4 millions.

Chez les lapins normaux : 7 millions.

La plus grande partie des lapins éthyroïdés meurt après 4 à 6 mois avec un chiffre de globules rouges se chiffrant à 3 millions. D'autre part on notait chez ces lapins une augmentation de la valeur globulaire et du diamètre moyen des hématies.

On a étudié la réponse globulaire d'animaux placés dans certaines conditions. De nombreux travaux ont montré que l'aspiration de l'air raréfié avait pour effet de provoquer une décharge de globules rouges s'expliquant tant par l'érythropoïèse que par la contraction de la rate.

MARESFELD a constaté que de la diminution d'oxygène résulte une augmentation du métabolisme protéinique et a prouvé que ce métabolisme protéinique n'augmente que si la glande thyroïde fonctionne. Le faible manque d'oxygène augmente l'activité de la thyroïde.

En 1913, MANSFELD fait un rapport dont on peut tirer plusieurs conclusions importantes : la polyglobulie constatée chez l'animal normal placé en climat d'altitude ne se retrouve pas chez l'animal éthyroïdé, on constate chez ce dernier au contraire une diminution du nombre des globules du sang et de l'hémoglobine.

D'autre part la glande thyroïde est nécessaire à la régénération d'une anémie toxique (par la phénylhydrazine).

CARNOT et DEFLANDRE ont démontré que du fait de l'anémie il se produit dans le sang des substances « hémopoïétiques » qui transportées par le sérum chez d'autres animaux provoquent une augmentation du nombre des globules rouges. Ce « sérum hémopoïétique » ne produit aucun effet sur l'animal éthyroïdé.

FELLINGER et PFLEGER (1936) ont montré que le lapin éthyroïdé chez lequel on provoque une anémie par des saignées répétées ou par une toxine microbienne ne répare pas cette anémie.

HIDEO NAKAO note qu'il n'y a pas de réparation chez l'éthyroïdé après injection d'acide nucléinique.

On a étudié les effets de la thyroïdectomie sur la moëlle osseuse (ESSER — TATUM — GREEN et KUNDE). Le résultat des expériences montre une moëlle hypoplastique, contenant beaucoup de cellules adipeuses, peu de mégacaryocytes, avec une riche granulopoïèse et une érythropoïèse très pauvre.

Enfin on a même recherché l'action de la thyroïdectomie sur la sécrétion gastrique.

GREEN et KUNDE ont publié des expériences sur l'acidité gastrique de lapins éthyroïdés. Ayant constaté chez l'homme au cours du myxœdème une anémie pouvant faire penser à l'anémie pernicieuse et s'accompagnant la plupart des cas d'anachlorhydropepsie et d'achylie, ils ont recherché chez le lapin éthyroïdé qui présente égale-

ment une anémie et une cachexie caractéristiques, l'hypo ou l'anachlorhydropepsie.

Ils étudient des lapins thyroïdectomisés trois semaines après leur naissance. D'autre part on obtient chez d'autres lapins une hyperthyroïdie par ingestion journalière de 260 à 290 mg. de thyroïde séchée. Les lapins sont soumis à l'expérience après 2 à 6 semaines de traitement, quand on a obtenu une hyperthyroïdie intense.

On pratique une aspiration du contenu gastrique juste avant les repas soit dans les conditions normales, soit 30 à 60 minutes après injection de 0,5 mg. d'histamine. Ils déterminent l'acidité gastrique grâce à un titrage par la soude en employant le diméthyl-aminobenzol pour l'acide libre (réaction de Topfer) et la phénolphtaléine pour l'acide total.

Le montant de l'acide chlorhydrique libre et combiné est confirmé par la méthode d'HAYEM et WINTER.

Les tableaux I et II contiennent le résumé des résultats.

L'acidité du liquide gastrique chez le lapin éthyroïdé, hyperthyroïdien ou normal est dû en majeure partie à l'acide chlorhydrique.

L'expérience étant faite dans des conditions normales ou après histamine est la même chez les lapins normaux et chez les lapins éthyroïdés. Chez les hyperthyroïdiens au contraire on note une hypochlorhydrie.

On ne retrouve donc pas l'anachlorhydropepsie fréquente, en clinique au cours du myxœdème.

Action érythropoïétique des produits thyroïdiens.

Chez l'homme après avoir administré à des déments précoces de l'extrait thyroïdien, on a constaté un effet érythropoïétique indiscutable.

Méthode de titrage par la soude

Condition de l'animal	Nombre d'anlm.	Nombre d'exp.	Pourcentage d'acide dans le contenu gastrique						Commentaires
			maximum		minimum		moyen		
			libre	total	libre	total	libre	total	
éthyroïdé	7	69	0,41	0,57	0	0,16	0,13	0,35	sans histamine
	4	13	0,42	0,56	0,17	0,26	0,27	0,41	30 à 60 minutes après injection sous cutanée d'histamine
normal	6	29	0,42	0,55	0	0,21	0,13	0,32	sans histamine
	6	11	0,34	0,52	0,09	0,28	0,26	0,42	30 à 60 minutes après injection sous cutanée d'histamine
hyperthyroïdien	5	21	0,16	0,49	0	0,17	0,04	0,29	sans histamine
	5	13	0,26	0,43	0	0,21	0,12	0,33	30 à 60 minutes après injection sous cutanée d'histamine

Tableau I

Méthode de HAYEM et WINTER

Condition de l'animal	Nombre d'anim.	Nombre d'exp.	Pourcentage d'acide chlorhydrique dans le contenu gastrique				Commentaires		
			maximum		minimum	moyen			
Ethyroïdè	5	23	0,25	0,55	0	0,12	0,06	0,29	sans histamine
	4	9	0,27	0,51	0,02	0,24	0,14	0,38	30 à 60 minutes après injection sous cutanée d'histamine
Normal	6	17	0,21	0,55	0	0,13	0,09	0,28	sans histamine
		8	0,31	0,53	0,08	0,18	0,19	0,36	30 à 60 minutes après injection sous cutanée d'histamine
Hyperthyroïdien	3	14	0,09	0,33	0	0,14	0,03	0,25	sans histamine
	7	13	0,11	0,41	0	0,12	0,05	0,32	30 à 60 minutes après injection sous cutanée d'histamine

Tableau II.

D'autre part on a noté de la polyglobulie chez des sujets atteints de maladie de Basedow. Les trois sœurs polyglobuliques de ZONDEK en sont un exemple.

Cependant la maladie de Basedow peut s'accompagner d'anémie de type pernicieux.

Enfin nous avons vu que seul l'extrait thyroïdien permet de réparer l'anémie des myxœdémateux.

Chez l'animal : on trouve aussi expérimentalement une stimulation nette de l'érythropoïèse par l'extrait thyroïdien qui provoque également une crise réticulocytaire quelques jours après le début du traitement et un enrichissement de la moëlle osseuse.

GREEN et KUNDE ont démontré ces faits par leurs expériences sur des lapins éthyroïdés.

ADAMS et SHERKLET, OLLINO ont également constaté des phénomènes identiques.

SCHERMAN note que l'alimentation des lapins avec du corps thyroïde augmente l'hémoglobine et le taux des globules rouges, alors que les leucocytes diminuent le plus souvent.

JEDLOWSKI a administré de l'extrait thyroïdien à 26 cobayes à l'état de grossesse.

A la naissance il trouve un chiffre de : 6.150.000 globules rouges alors que chez les animaux de contrôle dont les mères n'ont subi aucun traitement, on a seulement 4.500.000 globules rouges.

L'action érythropoïétique ne se fait sentir que pendant 15 ou 20 jours, la formule sanguine revient ensuite à la normale. Les expériences de MANSFELD sur le chien confirment ces données.

Cependant KUNDE, GREEN et BURNS font remarquer que si de petites doses d'extrait thyroïdien améliorent l'anémie, de grosses doses l'aggravent.

PATHOGÉNIE

Tous les auteurs qui ont étudié l'anémie du myxœdème s'accordent pour reconnaître la difficulté de sa pathogénie. SHARPE, EMERY font remarquer qu'il n'y a aucun rapport entre le degré d'anémie et le taux du métabolisme de base ou la durée de la maladie. Il semble qu'on puisse mettre en jeu un facteur principal et des facteurs nettement secondaires.

Le facteur prédominant est constitué par la baisse de l'activité érythropoïétique de la moëlle. Tant en clinique qu'au point de vue expérimental on retrouve toujours une moëlle hypoplastique avec une érythropoïèse très diminuée et un sang ne montrant aucun signe de régénération.

A quoi est dûe cette baisse de l'activité érythropoïétique de la moëlle ?

MACKENZIE, STONES, MINOT, SHARPE font intervenir la baisse générale des oxydations qui survient au cours du myxœdème. Le transport sanguin d'oxygène serait de ce fait diminué et la conséquence en serait une anémie.

D'autres auteurs invoquent la carence d'une hormone thyroïdienne à pouvoir érythropoïétique. MÜLLER, FORESTER et LEVY montrent que l'Hématopoïétine obtenue chez un animal maintenu à basse pression atmosphérique reste sans action notable sur l'animal éthyroïdé, alors qu'elle augmente l'érythropoïèse de l'animal normal.

ARULLANI parle d'un principe thyroïdien extrait par l'alcool qui stimule l'érythropoïèse.

MANSFELD en 1939 publie des recherches qui présentent un grand intérêt. Après avoir démontré que l'action du climat d'altitude ne se fait sentir que chez les animaux normaux, alors que les animaux éthyroïdés réagissent au contraire par une diminution de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges, MANSFELD rapporte qu'il a étudié avec Sos « la question de savoir si la glande thyroïde jouait un rôle dans la formation de l'anémie perniciieuse ou dans l'action du principe antipernicieux ». En injectant chaque jour à des lapins de petites quantités de saponine et de collargol suivant la méthode de GOTTLIEBE, on obtient après 2 ou 3 semaines une anémie qui reste ensuite constante pendant plusieurs semaines. Si on administre alors à ces mêmes lapins des extraits hépatiques on obtient une crise réticuloocytaire et une augmentation des globules rouges, proportionnelle à la quantité d'extrait hépatique donné.

On administre à certains de ces lapins anémiés des extraits de foie de chiens normaux, à d'autres des extraits de foie de chiens éthyroïdés : on constate que les préparations ont la même activité et donnent le même résultat.

Première conclusion : « pour la formation du principe antipernicieux, l'action de la glande thyroïde n'est pas nécessaire ». Ils recherchent ensuite si la thyroïde est nécessaire pour rendre actif le principe antipernicieux.

Pour ce faire, ils choisissent des lapins anémiés éthyroïdés et leur administrent des extraits hépatiques.

La même préparation agit sur les lapins normaux et reste sans effet sur les lapins éthyroïdés.

Les extraits d'estomac se montraient au contraire

aussi actifs chez les animaux éthyroïdés que chez les autres.

Deuxième conclusion : la glande thyroïde est nécessaire pour rendre efficace le principe antipernicieux du foie.

Il restait à savoir quelle portion de la thyroïde entre

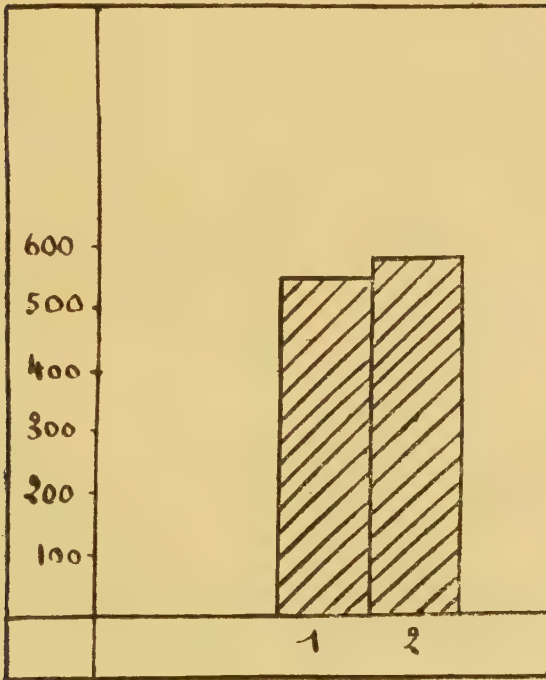


Figure 1

- 1. — Préparation de foie de chiens normaux
- 2. — Préparation de foie de chiens thyroïdoprivés

en jeu dans ce rôle activant des préparations hépatiques. Prenant un lapin anémié et éthyroïdé on lui administra successivement les différents éléments de la thyroïde pour voir lequel rendait actif l'extrait hépatique.

Ils administrèrent tour à tour :

Un « extrait total » de thyroïde qui rendit actif l'extrait hépatique,

la thyroxine qui se montra sans effet,

la substance de la thyroïde soluble dans l'acide qui fut inactive,

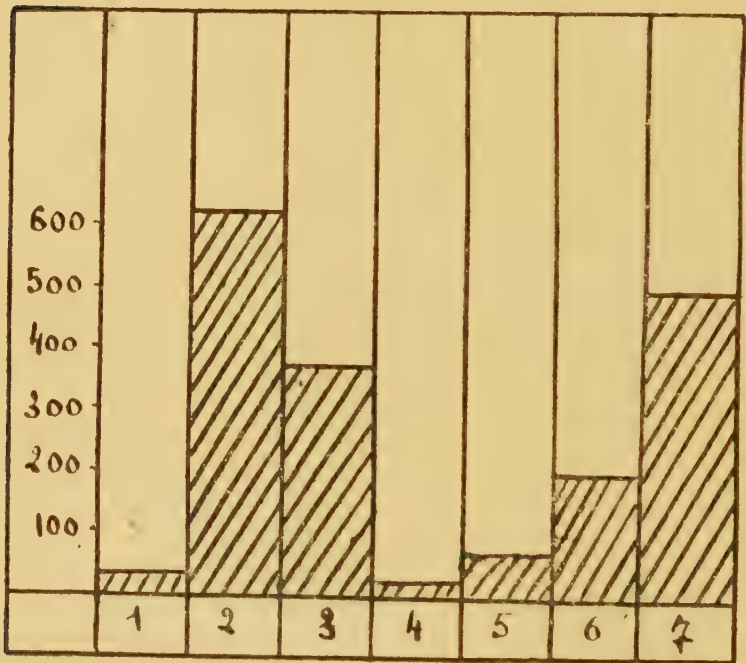


Figure 2

1. — Inactivité du foie chez les animaux thyroïdoprivés
2. — Activité de l'estomac chez des animaux thyroïdoprivés
- 3 à 7. — Les animaux thyroïdoprivés ont reçu en dehors du foie :
3. — « Extrait total » de la thyroïde
4. — La thyroxine.
5. — Les substances de la thyroïde solubles dans l'acide
6. — Les substances de la thyroïde insolubles dans l'acide
7. — L'hormone myelotrope de la thyroïde.

la substance de la thyroïde contenant la thyroxine et insoluble dans l'acide qui se montra active.

En éliminant la thyroxine de cette fraction acido insoluble de la thyroïde par cuisson en présence de baryte, on obtint une substance qui avait son entière efficacité sur l'anémie.

Les animaux traités par cette substance recouvraient complètement leur capacité de réaction au foie.

Troisième conclusion : il existe une « hormone myélotrope de la glande thyroïde » différente de la thyroxine qui rend active les préparations hépatiques sur les animaux éthyroïdés.

Les figures I et II rendent compte de ces expériences.

Chaque colonne représente la moyenne des expériences exécutées sur 5 lapins, l'injection d'extrait hépatique étant de 3 cm³.

D'autres facteurs secondaires assurément peuvent intervenir dans l'anémie du myxœdème. Voyons d'abord les facteurs thyroïdiens : des modifications de la masse sanguine ont été invoquées, mais les opinions divergent.

Pour certains on expliquerait l'anémie du myxœdème par une hyperhydrémie. Nous avons vu au cours de l'observation I que l'hydrémie semblait entrer pour une certaine part dans la cause de cette anémie.

Mais FRIEDLANDER dans ses études sur des chats éthyroïdés trouve au contraire une diminution de la masse sanguine. THOMSON conclut également de ses observations que, à mesure que le poids du corps augmente, le volume total du plasma diminue, il note une diminution de 25 % de la masse sanguine, ce qui devrait causer une concentration des globules et de l'hémoglobine. Cependant les variations de la masse sanguine semblent devoir jouer un rôle. En effet SHARPE a noté souvent une baisse transitoire de l'hémoglobine et des hématies durant les premières semaines du traitement, ce qui est expliqué par

l'augmentation passagère de la masse sanguine après extrait thyroïdien.

L'abaissement de la résistance globulaire peut intervenir : l'observation de BESANÇON, JACQUELIN et CAYLA en fait foi, les données expérimentales confirment cette observation.

Des facteurs extrathyroïdiens jouent également parfois un certain rôle : l'achylie gastrique peut être mise en jeu.

Pour SHARPE, elle accentuerait les troubles dûs à l'anémie.

Des carences en fer, en principe antipernicieuses peuvent s'associer à l'hypothyroïdie et nous allons voir qu'on peut souvent tirer profit dans le traitement de l'anémie du myxoédème d'une association : extrait thyroïdien, extrait hépatique, ou extrait thyroïdien et fer.

LE TRAITEMENT DES ANÉMIES DU MYXŒDÈME

MEANS, LERMAN et CASTLE d'une part, MERCKLEN et GOUNNELLE d'autre part, ont insisté tout particulièrement sur le traitement de ces anémies qui constitue la conclusion thérapeutique de cette étude.

Nous avons vu que l'extrait thyroïdien est indispensable au traitement de l'anémie du myxœdème.

L'observation III en est un bel exemple et répond aux remarques de MEANS et LERMAN qui notent sous l'influence de l'extrait thyroïdien : une crise réticuloeytaire faible et tardive, un intervalle de latence pendant lequel le traitement thyroïdien n'apporte aucune modification de la formule sanguine si ce n'est parfois une accentuation de l'anémie du fait de l'augmentation de la masse sanguine.

Il faudrait pour ces auteurs attendre un mois avant d'obtenir une élévation du taux des globules rouges et six mois pour le résultat total.

Enfin ils observent une réparation de l'anémie souvent incomplète qui peut conserver le type hypochrome. Dans l'observation III, nous voyons que l'extrait thyroïdien a été commencé le 8 février et qu'il faut attendre le 4 mars pour obtenir un résultat appréciable.

D'autre part le taux des globules rouges ne s'est pas élevé à plus de 3.960.000, on n'a donc pas obtenu une réparation complète de l'anémie, et à son dernier examen la valeur globulaire était à 0,75.

Pour d'autres auteurs : BOROS, LISSER et ANDERSON JANET M. VAUGHAN, on obtient une réparation de l'anémie avec une valeur globulaire variable : supérieure inférieure ou égale à l'unité.

Le fer et le foie ne peuvent guérir l'anémie myxœdémateuse. En général, ils ne donnent aucun résultat c'est le cas de l'observation III.

Parfois ils peuvent amener une légère amélioration, mais jamais la guérison. Cependant il peut être utile de les associer au traitement thyroïdien. Le foie dans les anémies hyperchromes, le fer dans les anémies hypochromes pourront être un adjuvant précieux. La crise réticulo-cytaire est plus précoce, la guérison plus complète.

L'observation de MERKLEN et GOUNNELLE le montre clairement.

Il s'agit d'une anémie hypochrome à 2.540.000 globules rouges.

Le Fer seul ne donne aucune amélioration.

Le Foie seul fait monter le chiffre des globules rouges à 3.900.000.

L'extrait thyroïdien seul à 4 millions, et c'est l'association extrait thyroïdien citrate de fer ammoniacal qui fait atteindre le chiffre de 5 millions.

CONCLUSION

Nous avons vu que l'anémie au cours du myxoedème se présente le plus souvent comme une anémie hypochrome ou normochrome modérée.

Plus rares sont les cas de chloro-anémies très intenses ou d'anémies hyperchromes à type biernérien. Cliniquement, non seulement dans les formes hyperchromes, mais aussi dans les autres, on peut trouver un syndrome digestif avec glossite, gastrite, anachlorhydropepsie et achylie, et un syndrome neuro-anémique constitué par des paresthésies, une diminution ou une abolition des réflexes, une disparition de la sensibilité vibratoire et des troubles de la perception des attitudes segmentaires.

Du point de vue hématologique, on retrouve assez souvent la macrocytose signalée par de nombreux auteurs. Par contre, plus rare est la présence d'hématies nucléées ou ponctuées.

En ce qui concerne la série blanche, elle a été peu étudiée et les avis sont partagés.

Nous avons constaté au cours de nos observations une leucopénie avec tendance à l'agranulocytose.

La ponction sternale révèle en général une chute de l'érythropoïèse médullaire et un enrichissement de la granulopoïèse.

Les études cliniques et expérimentales qui ont été faites permettent d'éclairer un peu la pathogénie de cette anémie qui semble due à une hypoplasie médullaire, hy-

poplasie qui s'expliquerait pour certains par la baisse générale du métabolisme, qui nécessite moins de transport sanguin d'oxygène et par conséquent entraîne l'anémie.

Pour d'autres la baisse de l'activité érythropoïétique de la moëlle aurait pour origine la carence d'une hormone thyroïdienne myélotrope qui se trouve dans la fraction acido-insoluble des extraits thyroïdiens mais est bien différente de la thyroxine.

Enfin on fait jouer un certain rôle à la carence en fer; ou en extrait hépatique, même à l'achylie gastrique qui peuvent s'associer à l'insuffisance thyroïdienne et aggraver l'anémie.

Nous arrivons donc à une conclusion qui semble se dégager nettement de cette étude.

L'extrait thyroïdien est indispensable au traitement de l'anémie au cours du myxoœdème.

Dans certains cas d'anémie hyperchrome avec achylie ou de chloro-anémie grave, il est utile d'associer à l'extrait thyroïdien l'extrait hépatique ou le fer.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :
JUSTIN-BESANÇON

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ARULLANI. — Modifications du sang circulant et de la moëlle osseuse sous l'influence du principe thyroïdien extrait par l'alcool. (*Minerva medica*, vol. II, p. 14, 1935).
- ASKANAZY. — Les fonctions de la moëlle osseuse. (*Le Sang*, T. IV, 1, 1930).
- BASTAI. — Les anémies par carence hormonale. (*Minerva Medica*, n° 14, 1932).
- BEZANÇON, JACQUELIN et CAYLA. — Contribution à l'étude physiopathologique des états d'hyperhémolyse. Rôle du froid et de l'insuffisance thyroïdienne dans ces états. (*Annales de Médecine*, t. XXVII, n° 2, p. 113-123, 1930, résumé in : *Le Sang*, p. 504-505, 1930).
- BLUMENTHAL. — Cité par LINE, SARKAR et G. BROWN.
- BOMFORD. — Rôle de la thyroïde dans l'érythropoïèse. (*Quart. J. Méd.*, n° 7, 495-536, oct. 1938).
- BOROS et CZONICZER. — Hypothyroïse dans quelques cas d'anémie perniciëuse. (*Klin. Wochens.*, 1, p. 573, 20 avril 1935).
- BRISKAS. — Myxœdème avec anémie hypochrome et hypercholestérolémie chez une enfant de 4 ans. (*Arch. Méd. des enfants*, 39, p. 591-600, sept. 1936).
- BUCHOLTZ. — Un cas de myxœdème avec anémie grave survenue après le traitement radiothérapique d'une maladie de Basedow. (*Jydske med. Selskabs Forhandlinger*, p. 1, 1930, cité dans *Le Sang*, t. VI, p. 305, 1932).
- BUREAU et RIALLAND. — Anémie grave et insuffisance thyroïdienne. (*Gazette médicale de Bretagne*. Août-septembre 1932).

- CAPITAN. — La chlorose thyroïdienne. (*C. R. Soc. Biol.*, 18 déc. 1897).
- COLLIN (Rémy). — Recherches sur l'érythropoïèse dans l'hypophyse. (*Revue franç. d'endocrinologie*, t. I, n° 2, 1923).
- COLOMBIES. — La cholestérine. (*Thèse de Toulouse* 1924).
- DAMBLE. — Un cas d'anémie pernicieuse réfractaire au froid réagissant à une combinaison fole et thyroïde. (*Klinische Woch.*, 1933, p. 497).
- DEUTSCH. — Blutungssuchungen bei Myædeme. (*Munch. Med. Wochenschrift*, p. 191, 1927).
- DOUGLAS, HUBBLE, M.-B. LOND. — The influence of the endocrine system in blood disorders. (*The Lancet*, 15, VII, 1933).
- DURIEUX. — Les anémies des états hypothyroïdiens. (*Thèse Bordeaux*, 1937).
- EMERY. — The blood in myxœdema. (*Am. J. of the med. Scien.*, p. 577, 1923).
- EMIQUEZ et LAFFITE. — Nouveau traité de Pathologie interne, 1928.
- ESSER. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, LXXXIX, p. 526, 1907, cité par TATUM.
- FAJOLLES. — Myxœdème de la petite enfance. (*Thèse de Paris*, 1927).
- FELLINGER et PFLEGER. — Experimentelle Untersuchungen über die Einfluss der Schilddrüse auf die Erythropoiese. (*Zeitsch. j. exper. Med.*, 98, p. 567, 1936).
- FIESSINGER et GAUTIER. — L'anémie du myxœdème de la paraménopause. (*Mém. à la Soc. fr. d'hématologie*, 1941, p. 495).
- FONIO. — Über die Einfluss von Basedowstruma und Kolloïdstruma präparaten und Thyroïdin auf den Schicksstoffwechsel und auf das Blutbild von Myxœdem unter Berücksichtigung ihres Jodgehaltes. (*Mitt aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 24 p. 123, 1912).
- GARNIER et HUGUENIN. — Physiologie de Roger. (Les glandes endocrines : le corps thyroïde).

- GIBSON (Jr.) et HARRIS (A.-W.). — Clinical Studies of blood volume hyperthyroidism and myxædema. (*J. Clin. Investigation* 18, 59-63, Jan. 1939).
- GIFFIN et BOWLER. — *Minnesota Med. Association* 1922.
- GOUGET. — *Presse Médicale*, 21 juin 1913.
- GREEN et KUNDE. — The acidity of the gastric contents of normal, cretin and hyperthyroid rabbits. (*Am. Jour. of Physiology*, p. 626, 1930).
- GUALDI. — *Reviste Ojectaliera* (p. 269, mai 1934).
- HAUSHALTER. — Un cas d'infantilisme myxædémateux. (*Revue Médicale de l'Est*, 1902).
- HAYEM. — Du sang et de ses altérations anatomiques. 1889.
- HIDEO NAKAO. — 1) Die Beziehungen zwischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark. (*Biochem. Zeitschf.*, 163, p. 161, 1925); 2) Fortgesetzte Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark. (*Biochem. Zeit.*, 166, p. 337, 1923).
- HOLBÖLL. — 1) Anémie perniciose et myxædème. (*Acta med. Scand. Supp.* 78, p. 541, 1936).
2) Anémie dans le myxædème. (*Acta med. Scand.*, 1936, n° 89).
- HOSKINS et SLEEPER. — Cités par HUBBLE.
- IIDA. — Influence of thyroid gland on recovery from anemia due to loss of blood. (*Fr. soc. path. jap.*, 26 : 477-480, 1936).
- JEANDELIZE. — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne. (*Thèse Nancy*, 1902).
- JEDLOWSKY. — Cité par HUBBLE.
- JEULAIN. — De la chlorose thyroïdienne. (*Thèse Paris*, 1898).
- JONES. — Human sternal marrow in myxædematous states. (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 41-55-57, mai 1939).
- KEEFER. — *International Clinics*. (Vol. 4, déc. 1936).
- KERPOLA. — Stäeht die pernizioese anemie in irgendwelcher Be-

- ziehung z. Schilddrüsenpunktion. (*Soc. med. Fennicae Duodecim*, Fasc. 3, 1928).
- KHMARA. — Les modifications morphologiques du sang après thyroïdectomie. (*Medizinsky Journal Dniepropetrovska* 1928, rapporté par *Le Sang*).
- KOCHER. — 1) Über Kropf extirpation und ihre Folgen. (*Arch. für Klin. Chirurgie*, 1883).
- 2) Die Schilddrüsenpunktion. (*Cir. Bl. für Schweiz. Ärzte*).
- 3) Das Blutbild bei cachexia thyreoprive. (*Arch. für Klinische Chirurgie*, 1912).
- KRAEPELIN. — Über Myxödem. (*Deutsch. Arch. für Klinische Med.*, p. 587, 1892).
- KUNDE, GREEN et BURNS. — Blood changes in experimental hypothyroidism and hyperthyroidism. (*Am. J. Physiol.*, 29, p. 469, 1932).
- LEBRETON et VAQUEZ. — Un cas de myxœdème infantile. (*Soc. méd. des hôp.*, p. 22, 1895).
- LERMAN et MEANS. — Treatment of the anemia of myxœdema. (*Endocrinology*, t. 16, p. 533, 1932).
- LIM, SARKA et BROWN (G.). — The effect of thyroid feeding on the bone marrow of rabbits. (*Journal of Pathology and Bacteriology*, t. 25, p. 228, 1922).
- LISSE et ANDERSON. — Three cases of adult myxœdema in women, reported for the purpose of calling attention to their widely different symptomatology; case 2, associated with anemia; case 3, associated with menorrhagia. (*Endocrinology*, t. 15, p. 365, 1931).
- MACKENZIE. — Anemia in Hypothyroidism. (*J. Am. med. Ass.*, V, 6, p. 462, 1926).
- MANSFELD. — Le polyglobulie d'altitude et la thyroïdectomie chez l'animal. (*Pflügers Archiv.*, 1913, 152, p. 23).
- MANSFELD et VALENTIN ORBAN. — Über die Beziehungen von Schilddrüse und Milz zur Blutbildung. (*Arch. J. exper. Pathol.*, 97, p. 285, 1923).

- MASOIN (de Louvain). — *Bulletin. Ac. Royale de médecine de Belgique*, janv. 1895).
- MEANS, LERMAN et CASTLE. — The coexistence of myxœdema and An. perniciosus. (*New England J. of Medicine* 1931).
- MERKLEN, GOUNNELLE et ISRAEL. — Anémie hypochrome prolongée, chez un myxœdémateux. (*S. M. H. P.*, 3 nov. 1933).
- MEZNICSEN. — Les modifications du sang après extirpation du corps thyroïde. (*Arch. med. exp.*, p. 266, 1902).
- MINOT. — Two cases of anemia. (*The Medical clinics of North America*, vol. 4, n° 6, p. 1733, mai 1921).
- MÖLLER EGGER. — *Acta Medica, Scand. Supp.* LXXVII, 1936.
- NYIRI. — L'anémie chez les myxœdémateux. (*Thèse Paris*, 1935).
- OLLINO. — Extrait thyroïdien provoquant une excitation de la moelle osseuse. (*Ac. med. Genova*, février 1912).
- PERRIN et HANNS. — Les sécrétions internes. Leur influence sur le sang. (*Paris, Baillière*, 1923).
- RENZI et LENZI. — Le sang périphérique et médullaire dans les affections thyroïdiennes. (*Policlinico*, p. 139, mars 1939).
- RICCITELLI. — Betrachtungen über die Klinische Bedeutung der hämoendokrinopatischen Syndrome. (*Münchener Mediz. Wochens.*, t. LXXIX, p. 1745-1746, 1932). Cité dans *le Sang*, t. VII, p. 832, 1933.
- ROYOFF et STEWART (G.-N.). — *Am. J. Physiol.*, 78, p. 711, 1926.
- SCHERMAN. — Vrathebnôie Dielo, n° 20, 1928. Cité par *Le Sang*, t. IV, p. 420, 1930).
- SCHÖNBERGER. — Blutbefunde beim Klindlichen Myxoedem. (*Zeitschr. f. Kinderheilkunde*, 1924).
- STERN et ALTSCHULE. — Haematological Studies in hypothyroidism following total thyroidectomy. (*J. of Clinical Investigation*, p. 633, 1936).
- SHARPE et BISGARD. — The relation of the thyroid gland, to hematopoiesis. Experimental total thyroidectomy in the rabbit. (*J. Lab. and Clin. Med.*, 21, p. 347, 1936).

- SHARPE. — Anémie des myxœdémateux. (*Am. J. M. Scient.*, sept. 1937, p. 382).
- STONE. — The occurrence of anemia in myxoedema. (*Ann. Int. Med.*, 2 p. 215, 1928).
- TATUM. — Morphological studies in experimental cretinism. (*The Journal of experimental Medicine*, p. 17, 636, 1913, cité ESSER).
- TIXIER. — Les anémies 1923.
- UNVERRICHT. — Thyroïda und Erythropoese. (*Klin. Wochens.*, p. 166, 1923).
- VAGUEZ. — Examen du sang de sujets myxœdémateux. (*S. M. D. H.*, séance du 22 janvier 1897).
- VAUGHAN (Janet M.). — The treatment of anemias. (*The Lancet*, t. I, p. 122-124, 16 janv. 1932).
- WEISSENBACH. — Les syndromes anémiques. (*Bibl. les grands syndromes*). Doin, Paris 1924.
- ZONDECK. — Der Einfluss kleines Thyreodinnmenger auf das rote Blutbild. (*Deutsch med. Woch.*, n° 31, p. 1033, 1922).